

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Аругтюнова Дарья Дмитриевна

**Особенности дифференциальной и лабораторной диагностики
туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов
на стадии вторичных заболеваний**

14.01.09- Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Умбетова Карина Туракбаевна

Научный консультант:

доктор физико-математических наук, доцент

Герасимов Андрей Николаевич

Москва - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Поражение органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией	9
Глава 2. Материалы и методы исследований	33
Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ВИЧ-инфекцией.....	37
3.1 Общая клиническая характеристика больных ВИЧ-инфекцией.....	37
3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А, 4Б и 4В.....	44
3.3 Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения	52
3.4 Клинические примеры	59
ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
4.1 Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ, 4В в группах сравнения.	68
4.2 Анализ особенностей течения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ, 4В в группах сравнения	80
4.3 Статистический анализ изображений макро- и микропрепаратов ткани легких и кишечника у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний	105
Заключение	118
ВЫВОДЫ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
Список сокращений:	136
Список литературы	138
Приложение	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одной из актуальных проблем здравоохранения в мире является непрекращающийся рост числа больных ВИЧ-инфекцией [244, 251, 256, 258, 259]. По данным Росстата в России к 31 октября 2019 г. от ВИЧ-инфекции умерли 24,7% от числа всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ россиян. В 2018 г. ВИЧ-инфекция составила более половины от всех смертей от инфекционных болезней (59,5% - 20597 человек). За первые 10 месяцев 2019 г. в Российской Федерации (РФ) умерло от всех причин 26303 больных ВИЧ-инфекцией, что на 9,2% меньше, чем за тот же период в 2018 г. Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-позитивных лиц остается туберкулез (ТБ) [258, 259].

У лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), при значительном снижении иммунитета меняется тип воспалительной реакции, в связи с этим туберкулезный процесс утрачивает свою специфичность [26, 27, 49]: ТБ приобретает клиническую картину неспецифической бактериальной инфекции, характерный для ТБ сиалогический симптомкомплекс приобретает атипичный характер или может не выявляться. По мере прогрессирования иммунодефицита ТБ сопровождаются СПИД-индикаторные и другие вторичные заболевания, определяющие клиническую картину и еще более затрудняют диагностику ТБ у данной группы больных [26, 27, 54, 39, 40, 38, 22, 4, 6, 189, 178].

Несмотря на расширение возможностей лучевой диагностики, молекулярной радиологии, существующие алгоритмы диагностического поиска ТБ у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции в различных странах, в том числе и в РФ, недостаточно информативны. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствования для повышения

эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Степень разработанности темы. У лиц с ВИЧ-инфекцией не определены четкие диагностические критерии активной туберкулёзной инфекции, что приводит к затруднению своевременного выявления ТБ у данной группы больных. Темой диссертационного исследования явилась разработка диагностически значимых клинических и лабораторно-инструментальных критериев туберкулёзной инфекции для совершенствования диагностики ТБ у лиц, живущих с ВИЧ.

Цель исследования: выявление диагностически значимых критериев для унификации и совершенствования диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний на основе комплексной статистической обработки клинических дифференциально-диагностических и лабораторно-инструментальных данных.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую значимость основных лабораторных и инструментальных методов диагностики туберкулеза различной локализации у больных ВИЧ-инфекцией.

2. Разработать оптимальный алгоритм ранней диагностики туберкулеза и прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

3. Оценить состояние и динамику инфекционного процесса у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний методом корреляционной адаптометрии.

4. Оценить развитие туберкулезного процесса по градиенту интенсивности окрашивания гистологических изображений (фотографии макро- и микропрепаратов) у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

5. Оценить потенциальную эффективность компьютерного анализа изображений, который поможет распознать характерные изменения для каждой нозологии.

Научная новизна

В рамках исследования впервые на основе комплексной статистической обработки проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных диагностики туберкулеза и дана оценка эффективности комплексного обследования больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведена оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений макро- и микропрепаратов секционного материала ткани легкого и кишечника для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях для повышения эффективности и унификации работы врача-патоморфолога, а также для исключения субъективизма при оценке гистологических препаратов.

Разработан алгоритм прогноза возможного исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа.

Теоретико-методологическая основа исследования

Методология диссертационного исследования построена на анализе данных отечественной и зарубежной литературы по изучению лиц, живущих с ВИЧ и особенностям течения туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. В соответствии с поставленной целью и задачами спланированы этапы, определены объекты исследования и проведена статистическая обработка данных с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Объекты исследования - истории болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице г. Москвы. Исследование

проведено в соответствии с протоколом исследования, принятым и одобренным локальным Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, протокол N 07-17 от 13.09.17 г. Анализ клинических данных проводился методами статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК – Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23.

Положения, выносимые на защиту:

1. Поражение туберкулезом легких и других органов и систем у ВИЧ-инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических проявлений.

2. Данные рентгенографии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в сочетании с туберкулезом не являются абсолютным диагностическим критерием для постановки диагноза.

3. Компьютерная томография наиболее информативный и клинически значимый метод обследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

4. У больных ВИЧ-инфекцией мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование позволяет диагностировать туберкулез различной локализации на начальной стадии развития.

5. Возможности и перспективы внедрения компьютерных методик для оптимизации диагностики и лечебной тактики у больных ВИЧ-инфекцией.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XV научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (октябрь 2017 г., г. Москва); X (февраль 2018, г. Москва), XI (апрель 2019, г. Москва) Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием; научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной морфологии человека и животных», посвященная 80-летию академика АМН РК Т.Ж. Умбетова (31 мая 2018 г., г. Актобе, Республика

Казахстан); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» НАСКИ, в рамках мероприятий, посвященных 260-летию Сеченовского Университета (18-19 октября 2018 г., г. Москва); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» НАСКИ (24-25 октября 2019 г., г. Москва). Диссертация апробирована на заседании сотрудников кафедры инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 23 декабря 2019 года, протокол заседания кафедры № 4-а (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Е.В. Волчкова).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и разработанные алгоритмы компьютерных методик внедрены в работу профильных по ВИЧ-инфекции отделений ИКБ №2 г. Москвы, а также используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

На основании проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы автором сформулированы цель, задачи, выбраны оптимальные методы настоящего исследования. Набор и анализ историй болезни пациентов, анализ данных клинико-лабораторных исследований, формирование общей базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, представление их в виде таблиц, рисунков, диаграмм, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание публикаций и диссертационной работы выполнены лично автором. Вклад

автора является определяющим в обсуждении результатов исследования и их внедрении в практику.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Тема диссертационной работы является фрагментом комплексной темы НИР ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Совершенствование профилактики, диагностики, лечения и реабилитации различных заболеваний на основе современных технологических решений», № госрегистрации: 01201367943.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 - «инфекционные болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, 2 и 3 пунктам паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ (4 оригинальные и 1 обзорная), 1 статья опубликована в научном издании, индексируемом в базе данных Scopus, в которых полностью отражены результаты диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 198 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с изложением материалов и методов исследования, результатов работы и их обсуждения, практических рекомендаций, приложения. Диссертация содержит 25 рисунков, 63 таблицы, а также 4 клинических примера. В работе использованы 260 источников литературы, из них 76 отечественных и 184 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Поражение органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией

Несмотря на достигнутые успехи комбинированной антиретровирусной терапии на современном этапе у ВИЧ-инфицированных пациентов по мере прогрессирования иммунодефицита наблюдается активизация оппортунистических инфекций [226, 158, 215]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции в организме больного количество CD4⁺-лимфоцитов снижается и нарушается их функциональная состоятельность, существенно ослабляется макрофагальный фагоцитоз и активность естественных киллеров, снижается выработка CD4⁺-лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона- γ . ВИЧ также воздействует на альвеолярные макрофаги, моноциты и полинуклеары, снижая их способность мигрировать в легкие [38], что проявляется превалированием поражения органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Так среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией частота данной патологии составляет более 60% [22]. Заболевания органов дыхания разнообразны по этиологии и клинической картине и в большинстве случаев являются непосредственной причиной летальных исходов больных. Наиболее часто (до 66,5%) из вторичных заболеваний органов дыхания встречается ТБ, который развивается на всех стадиях ВИЧ-инфекции независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов. Пневмоцистная, цитомегаловирусная пневмонии и пневмонии другой этиологии встречаются значительно реже (до 7,1%) [158, 210, 39, 50, 31]. Однако часть причин летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией не выяснена, что свидетельствует о низком качестве диагностики заболеваний органов дыхания в результате несовершенства лабораторной базы и особенностей течения поражений органов дыхания у больных на фоне иммунодефицита, что не всегда учитывают врачи общей практики [58, 211]. У больных ВИЧ-инфекцией этиология и тяжесть поражения нижних дыхательных путей, как

правило, корреляционно связаны с количеством CD4+-лимфоцитов. При сохранении количества CD4+ лимфоцитов в крови более 500 клеток/мкл наиболее часто встречаются бактериальные бронхиты и пневмонии. При содержании клеток CD4+ в крови от 500 до 200 в 1 мкл регистрируются случаи бактериальной пневмонии и ТБ легких, а при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл происходит активизация большинства оппортунистических инфекций: вирусов герпеса, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* [37, 71].

У больных ВИЧ-инфекцией поражение легких микобактерией туберкулеза дифференцируют с нетуберкулезной микобактериальной инфекцией. Истинная частота микобактериоза неизвестна вследствие неспецифичного течения данного заболевания и недостаточно полного бактериологического обследования больных [32].

В РФ учет больных микобактериозом проводят по оценочным данным из-за сложностей статистического учета и составляет от 3% до 5% (300-500 больных в год) среди заболеваний, вызванных микобактериальной инфекцией.

Род *Mycobacterium* включает более 50 видов и подвидов микобактерий (МБТ) широко распространенных в природе патогенных, условно-патогенных и сапрофитов, которые являются возбудителями таких известных заболеваний как туберкулез, лепра и микобактериозы. Нетуберкулезные микобактерии (НМБТ) кислотоустойчивы, образуют желто-оранжевый пигмент на свету, вызывают туберкулезоподобные заболевания легких, лимфадениты, поражения кожи и подкожной клетчатки. Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку клинически, рентгенологически и патоморфологически эти заболевания мало различимы. Главным диагностическим критерием нетуберкулезного микобактериоза является выделение и идентификация микобактерий, которые проводят в учреждениях фтизиатрического профиля, а в других лечебных учреждениях возникают трудности диагностики [37].

При микобактериозе легких возбудителем заболевания являются ассоциация *M. avium-intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* и реже другие [26, 32, 37]. В клинической картине при микобактериозе чаще поражается желудочно-кишечный тракт с явлениями диареи, болей в животе, с острым, подострым, хроническим и малосимптомным течением. Для острых форм характерна манифестация с высокой лихорадкой, с выраженными симптомами интоксикации, болями в груди, сухим кашлем, кровохарканьем. Хронические формы протекают под маской хронического бронхита с незначительными симптомами интоксикации. Однако при микобактериозах поражение лимфатических узлов (в основном, мезентериальная группа) протекает с формированием абсцессов, требующее дифференциации от аденопатии туберкулезной этиологии. У больных микобактериозом при остром и подостром течении рентгенологически обнаруживаются инфильтраты с распадом, гематогенная диссеминация или кавернозный и фиброзно-кавернозный процессы. При бессимптомном течении микобактериоза происходит формирование туберкулем, пневмофиброза [167]. Может развиваться генерализованный микобактериоз, в виде милиарного процесса имитирующий милиарный туберкулез легких, туберкулезный менингит, приводящий к летальному исходу. Одним из наиболее частых возбудителей поражения легких у больных СПИДом являются *Mycobacterium avium-intracellulare*, которые приобретают выраженную патогенность при глубоком иммунодефиците (CD4+ лимфоцитов менее 50 в 1 мкл). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и нередко заканчивается летальным исходом [32].

Микобактериоз, вызванный *M. Avium*, у больных на стадии СПИДа прогрессирует стремительно, развиваются ранняя лимфогематогенная генерализация и летальный исход через 16 месяцев от начала заболевания, в отсутствие возможности проведения антиретровирусной терапии (АРТ) и антибактериальной терапии при лекарственно-устойчивом микобактериозе.

При микобактериозе у ВИЧ-инфицированных больных развивается распространенное бактериальное обсеменение, массивное поражение лимфоузлов, некротизированных на большом протяжении при отсутствии специфических гранулематозных изменений в паренхиматозных органах, что подчеркивает сходство патогенезов микобактериоза и первичного ТБ легких [46].

Больные ВИЧ-инфекцией в 90% случаев являются бессимптомными носителями пневмоцист. Согласно литературным данным, кроме пациентов с ВИЧ-инфекцией, пневмоцистоз преимущественно поражает недоношенных детей (68,1% среди всех заболевших пневмоцистной пневмонией (ПЦП)) [71, 13]. Начиная с 1938 г. [80, 237, 241] в литературе описываются случаи интерстициальной пневмонии, протекающей с особыми клиническими симптомами и возникновением инфильтрации в межальвеолярных перегородках при патоморфологическом исследовании. У детей старшего возраста и взрослых пневмоцистоз регистрировали лишь при иммунодефицитном состоянии [58, 173, 211, 124, 95], что было обусловлено генетической предрасположенностью у данной группы больных [82, 96, 228]. 5 июня 1981 года Центр контроля за заболеваниями США опубликовал в еженедельном отчете «Заболеваемость и смертность» (MMWR) первые случаи редкой легочной инфекции, *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP), у 5 молодых мужчин-гомосексуалистов из Лос-Анжелеса, не имевшим до этого серьезных проблем со здоровьем. У всех пятерых были и другие необычные заболевания, демонстрирующие несостоятельность иммунной системы. Это была первая мировая статья о первых больных ВИЧ-инфекцией [256, 156, 81, 123].

Патогенез пневмоцистоза связан с механическим повреждением интерстиция легких, что приводит к формированию альвеолярно-капиллярного блока и как следствие -к тяжелой гипоксии [81, 236, 203].

У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП наиболее ранним признаком является одышка, появляющаяся при умеренной нагрузке, а впоследствии и в

покое с ЧДД до 30–50 в минуту [204]. В дальнейшем возникает лихорадка до фебрильных цифр, которая может сохраняться даже при эффективном лечении. Кашель, как правило, сухой или с незначительным количеством мокроты. При прогрессировании заболевания кашель становится постоянным, преимущественно в ночное время. Отмечаются снижение аппетита, бледность, тахикардия, потеря веса, ночная потливость. Наиболее частыми осложнениями ПЦП являются спонтанный пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема [13, 236].

При рентгенологическом исследовании в первые 7–10 дней болезни у 75% больных наблюдается усиление сосудистого рисунка, наиболее выраженное в области корней легких. При отсутствии терапии рентгенологическая картина изменяется – наиболее часто возникают диффузные билатеральные прикорневые интерстициальные инфильтраты в нижнебазальных отделах легких, распространяющиеся от корней к периферии (симптом «матовых стекол», «хлопьев снега», «белые», «ватные» легкие). Эти изменения регистрируются у 30% больных, клинически соответствуют ателектазу и сопровождаются выраженной дыхательной недостаточностью [70]. Кроме того, могут определяться дисковидные ателектазы, диссеминация, верхнедолевые инфильтраты, а также инфильтраты с полостями, имитирующие ТБ, и буллы, предшествующие пневмотораксу. Однако у 10% больных СПИДом при клинической картине ПЦП рентгенологические изменения отсутствуют [70, 4], что затрудняет диагностику.

В настоящее время в США ведутся научные работы по созданию вакцины от пневмоцистоза [206].

У ВИЧ-инфицированных с активной наркотической зависимостью наиболее часто диагностируют бактериальные пневмонии пневмококковой и гемофильной этиологии. На фоне ВИЧ-инфекции чаще, чем при нормальном иммунитете, выделяются *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на поздних стадиях, когда количество CD4+ лимфоцитов менее 100 в 1 мкл, еще

и *Pseudomonas* spp. При наличии в легких медленно увеличивающегося инфильтрата с полостью распада следует заподозрить редко встречающуюся инфекцию, вызываемую *Rhodococcus equi* (прежнее название - *Corynebacterium equi*), и легочный нокардиоз. Нередко причиной пневмоний у больных СПИДом является условно-патогенная флора. У 10–30% больных пневмонии выявляют несколько возбудителей, что затрудняет диагностику [8].

Клиническая картина и прогноз при бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных и у лиц с нормальным иммунитетом существенно не различаются. Тем не менее, у ВИЧ-инфицированных чаще отмечаются слабо выраженная симптоматика при нормальном количестве лейкоцитов в крови, развиваются осложнения в виде формирования легочных абсцессов и полостей, эмпиема плевры, рецидивы болезни после адекватной антибактериальной терапии [8].

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция при широком распространении в человеческой популяции клинически обычно проявляется только у лиц с иммунодефицитом. У больных ВИЧ-инфекцией ЦМВ проявляется лихорадкой выше 38–39°C, интоксикационным синдромом, быстрой утомляемостью, потерей аппетита, существенной потерей массы тела, ночной потливостью, артралгиями и миалгиями. Практически у 100% больных основным клиническим симптомом ЦМВ-пневмонии является сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель. Одним из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания является постоянная, умеренная одышка инспираторного или смешанного характера (в отличие от пневмоцистной пневмонии), появляющаяся вначале при физической нагрузке, а затем и в покое [63].

Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких неспецифична и сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном ТБ легких. При компьютерной томографии (КТ) признаки ЦМВ-поражения

включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений [41, 30, 64].

Одним из частых этиологических факторов грибковых пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний является *Cryptococcus neoformans*, который в большинстве случаев вызывает менингоэнцефалит. Входными воротами инфекции служат легкие, но бессимптомная легочная инфекция встречается чаще, чем явная пневмония. Криптококковая пневмония бывает как вялотекущей, так и быстро прогрессирующей. На рентгенограмме обнаруживают ограниченное затемнение или сетчатую перестройку легочного рисунка, реже – множественные очаговые или милиарные тени, обширное затемнение легочных полей, круглые тени, полости, плевральный выпот, увеличение лимфоузлов средостения [64]. Диагноз подтверждают исследованием БАЛ методом ПЦР [13, 32].

Изолированная токсоплазмозная пневмония у ВИЧ-инфицированных встречается редко, что, возможно, связано с неспецифической клиникой и, как следствие, – с поздней диагностикой. Токсоплазмоз является одной из основных нейроинфекций у больных ВИЧ-инфекцией [53, 203]. Токсоплазмозная пневмония проявляется диспноэ, выраженной одышкой, сухим непродуктивным кашлем, лихорадкой, внутригрудной лимфаденопатией, плевритом [64].

Необходимо помнить, что более чем у 1/3 больных ВИЧ-инфекцией поражение легких может быть обусловлено одновременно несколькими оппортунистическими агентами, что затрудняет своевременную постановку диагноза и способствует увеличению частоты летальных исходов [30]. Основной причиной летальных исходов у данной категории больных является генерализация вторичных заболеваний бактериальной, грибковой, вирусной и паразитарной этиологии (ТБ, токсоплазмоз, криптококкоз, ЦМВ-инфекция и др.) [44].

1.2. Особенности течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются одной из основных проблем мирового здравоохранения в XXI веке. На сегодняшний день ВИЧ унес более 32 млн. человеческих жизней. Согласно отчету ВОЗ, на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией, 1,7 млн приобрели ВИЧ-инфекцию в 2018 г. Смертность во всем мире от ВИЧ-инфекции составила 770 тысяч человек. Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-позитивных лиц остается ТБ. По данным ВОЗ на 2017 год 10,0 миллионов человек (от 9,0 до 11,1 миллиона) заболели ТБ, 5,8 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин, 1,0 миллион детей [243, 244]. Самый высокий уровень заболеваемости ТБ в мире и по сей день регистрируется в Африке (72%) [243, 244], так как в данном регионе сохраняется высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди людей в течение последних десяти лет [161, 257].

По оценкам ВОЗ, в 2017 году во всем мире у 920 000 ЛЖВ, диагностирован ТБ [243]. При этом у ЛЖВ риск развития лекарственно-устойчивого ТБ выше в несколько раз, чем у лиц, не имеющих ВИЧ. Более того, наличие сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ, ускоряя прогрессирование иммуносупрессии, сокращают продолжительность жизни больного в отсутствие своевременного лечения [244, 234]. Наиболее распространенной клинической особенностью данной группы больных во всем мире является то, что среди пациентов, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ), одна треть болеет ТБ [107].

Эксперты выделяют множество различных факторов, оказывающих влияние на развитие сочетанной инфекции ВИЧ и ТБ у населения развивающихся стран: это культура, социальные барьеры для тестирования и лечения, низкий уровень организации здравоохранения, неграмотность населения, недостаточная информированность людей, нехватка медицинского оборудования и рабочей силы [258]. ВОЗ разработал целый

ряд мер по выявлению новых случаев заболеваемости и борьбы с туберкулезной инфекцией, с профилактической целью рекомендовал терапию изониазидом (ПТИ) ЛЖВ, однако, положительных результатов не отмечается [119]. За последние годы в зарубежной литературе опубликовано много исследований о повышении заболеваемости сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, по различным регионам и странам эта цифра варьирует в диапазоне от 2,9 до 72,3%, в африканских странах она составила 31,25%, в странах Латинской Америки - 25,06% [197], в европейских странах - 20,11%, в азиатских странах - 17,21% и в США - 14,84% [93, 128, 120, 83]. В ряде иностранных публикаций, в том числе, в отчетах ВОЗ приводятся данные о том, что в 2016 году на Африканский регион приходится уже 36% случаев ко-инфекции ТБ/ВИЧ [243, 93, 245], в Индии эта цифра составляет 18,9% [159]. В России показатель заболеваемости ТБ у больных ВИЧ-инфекцией является чрезвычайно высоким - 53,3% [259].

Во многих частях стран Африки ТБ является основной причиной, как госпитализации (18–29%), так и внутрибольничной смерти ЛЖВ (21–33% в когортных исследованиях и 32–67% на аутопсии) [126, 134].

ЛЖВ в 20 раз более подвержены риску развития туберкулезной инфекции в сравнении с людьми без ВИЧ [174], так показатель смертности составляет 16–35%, что почти в 4 раза выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции [184]. Самой частой причиной летальных исходов среди больных СПИДом является ТБ [131] и на его долю приходится 26% [123], причем в развивающихся странах эта цифра достигает 99% [132].

По данным мировой литературы, частота развития ко-инфекции определяется многими факторами, включая курение, многочисленность семьи, клиническую стадию ВИЧ-инфекции, прием антиретровирусной терапии (АРТ), инъекционное употребление наркотиков и анемию [185, 227, 214]. Так же развитие ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению микобактериями туберкулеза (экзогенное заражение), так и в

результате эндогенной реактивации на фоне ослабленного противотуберкулезного иммунитета [68].

Имеются многочисленные данные, как зарубежных исследователей, так и отечественных, о значительном росте выявления активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией за последние 15 лет, легочная локализация ТБ у них составляет 90% случаев [24, 111, 8, 110]. По данным ВОЗ, в РФ в 2017 году среди ЛЖВ ТБ выявлялся у 15695 человек, при этом 9748 (62%) человек из них получали АРТ. В первом полугодии 2019 г. в РФ умерло от всех причин 14 478 больных ВИЧ-инфекцией, что на 7,9% меньше, чем за тот же период в 2018 г. ТБ легочной локализации установлен у 92% больных и подтвержден бактериологически в 52% случаев [259].

Среди ТБ органов дыхания у пациентов с иммунодефицитом встречаются следующие нозологии: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (68,1%), диссеминированный (12,8%), милиарный туберкулез (10,6%), туберкулезный плеврит/эмпиема (4,3%), инфильтративный туберкулез (3,2%) [24].

Форма специфического процесса (легочного и внелегочного) зависит от степени иммуносупрессии [22]. У ВИЧ-инфицированных лиц при отсутствии выраженной иммуносупрессии чаще возникает инфильтративный ТБ, туберкулезный плеврит и ТБ внутригрудных лимфатических узлов, клинические проявления которых сходны с таковыми у пациентов без ВИЧ-инфекции. ТБ в этот период представляет собой медленно развивающуюся, склонную к хронизации инфекцию. При хроническом течении заболевания преобладают деструктивные, фиброзные изменения в легочной ткани [5].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) ТБ протекает остро, с прогрессирующим течением (диссеминированный, милиарный) и склонностью к генерализации [22, 40, 94], нередко с одновременно множественным внеторакальным поражением, встречающимся у пациентов примерно в 80% случаев [5, 194]. Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина

характеризуется атипичным для туберкулезного поражения у взрослых синдромокомплексом: поражение корней легких, интерстициальная диссеминация, отсутствие деструкции легочной ткани [64,5]. Кроме того, клиническую картину болезни у этой категории больных может определять не только ТБ, но и сочетание его с рядом других вторичных заболеваний. Эти особенности существенно затрудняют своевременную диагностику ТБ, что является причиной позднего и неадекватного лечения, и часто приводит к летальному исходу [11, 48, 74].

У больных ТБ на фоне ВИЧ-инфекции клиника напоминает течение пневмонии. Так, интоксикационный синдром от умеренного до резко выраженного появляется гораздо раньше, чем бронхолегочный, длится несколько недель и даже месяцев. Зачастую данные проявления принимают за симптомы прогрессирования ВИЧ-инфекции. Респираторный синдром может отсутствовать при генерализованных формах ТБ. Некоторые авторы утверждают, что при наличии четырех основных симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела) ТБ был подтвержден в 40% случаев [42].

Основными клиническими проявлениями ТБ на фоне ВИЧ-инфекции являются астения, постоянная или интермитирующая лихорадка, длительный кашель, снижение массы тела, диарея, увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых, плотной консистенции, бугристых, плохо смещающихся при пальпации. Выраженность клинического проявления ТБ у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в значительной степени зависит от угнетения клеточного иммунитета [4]. Уровень CD4⁺-лимфоцитов является объективным прогностическим критерием не только течения ВИЧ-инфекции, но и ТБ [59].

Доказано, что риск развития ТБ повышается уже с первого года после сероконверсии ВИЧ [14]. У пациентов с числом CD4⁺-лимфоцитов более 200 мкл/кл в 50% случаев выявляется ТБ легких [223, 2], а у больных с выраженным иммунодефицитом заболеваемость диссеминированным ТБ

намного выше. Кроме того, ТБ усиливает иммунодефицит у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции [76].

Сочетание ВИЧ-инфекции с ТБ характеризуется многообразием клинических проявлений заболевания (наличием легочных и внелегочных поражений), с тенденцией к генерализации специфического процесса [58, 98, 233, 47].

Клинические проявления и течение ТБ имеют свои особенности в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции [83]. На начальной стадии ВИЧ-инфекции (более 50% случаев) проявления ТБ не отличаются от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-отрицательных больных. При этом доминируют обычные проявления преимущественно легочного ТБ: развиваются верхнедолевые инфильтративные и реже очаговые процессы, в 50% случаев с распадом. Противотуберкулезная терапия эффективна и ТБ излечивается [11].

По мере уменьшения количества CD4⁺-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией наряду с легочными поражениями (или вместо них) чаще обнаруживаются внелегочные локализации ТБ, для которых характерны диссеминация, отрицательные кожные реакции на туберкулин как проявление анергии, атипичные изменения на рентгенограммах легких и относительная редкость образования каверн [11]. С 1987 года внелегочный ТБ принят в качестве СПИД-индикаторногосимптома [105, 235].

Внелегочный ТБ чаще развивается у ВИЧ-инфицированных людей (56,5%), чем у людей без ВИЧ-инфекции (35,7%), либо изолированно, либо с вовлечением легких. Поражение лимфатических узлов описывается как наиболее распространенная форма внелегочного ТБ в исследовании Поправски и др. [139, 195].

У ВИЧ-негативных пациентов с ТБ интраторакальная и внутрибрюшинная лимфаденопатия регистрируется редко, в отличие от ВИЧ-инфицированных пациентов [34, 87, 221].

В исследовании, проводимом в одной из медицинских клиник Индии, у больных ВИЧ-инфекцией поражение лимфатических узлов наблюдалось в 46

(92%) случаях, поражение селезенки в 13 (26%), плевры в 9 (18%), печени в 1 (2%). При ТБ лимфатических узлов наиболее характерным было поражение периферических и забрюшинных лимфатических узлов (52%), на втором месте по частоте следовали лимфатические узлы средостения (16%) [90, 129].

При уровне $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл туберкулезный процесс принимает наиболее тяжелое, остро прогрессирующее и распространенное течение. При обследовании в легких у таких пациентов часто выявляется прикорневая лимфоаденопатия, милиарные высыпания, образование плеврального выпота. Достоверно реже отмечается поражение верхних отделов легких, туберкулезные каверны формируются редко. На рентгенограммах легких у больных СПИДом обнаруживают диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу казеозной пневмонии [11].

На начальных стадиях ВИЧ-инфекции при инфильтративном ТБ в 93% случаев на рентгенограмме отмечаются массивные двусторонние участки воспалительной инфильтрации с локализацией в верхних и средних долях легких без полостей распада. Лимфоаденопатия выявляется в 31% случаев, экссудативные плевриты - в 17%. При наличии диссеминированного ТБ легких у больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях при рентгенологическом исследовании обнаруживают тотальное поражение легочной ткани, асимметричность очагов диссеминации, замедление появления полостей распада [11]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции у больных с ВИЧ/ТБ рентгенологическая картина характеризуется: милиарными высыпаниями во всех легочных полях с обнаружением их в печени, кишечнике, селезенке, мозговых оболочках; увеличением внутригрудных лимфатических узлов; деструктивными изменениями с формированием тонкостенных полостей распада без фиброзной ткани [11, 6]. Когда количество $CD4^+$ лимфоцитов снижается ниже 100 кл/мкл у больных на стадии СПИДа развивается туберкулезная бактериемия [240]. Генерализованная форма ТБ, с массивной бактериемией и наличием в органах и тканях множественных мельчайших казеозных участков без

грануляционного вала в практике врача-фтизиатра характеризуют как туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи, микобактериальная безбугорковая септицемия) [26], который может осложняться септическим шоком с нарушением функции многих органов [11].

Патоморфологическая картина ТБ зависит от стадии ВИЧ-инфекции: на начальных стадиях может развиваться казеозная пневмония, дебют которой проявляется казеозно-некротическим бронхолитом на фоне нарастающей лимфопении при поражении периферических и внутригрудных лимфатических узлов; на поздних стадиях ВИЧ-инфекции доминируют диссеминированный и генерализованный ТБ с гнойно-некротическими фокусами в легких и других органах и тканях на фоне гипоплазии или аплазии лимфоузлов [14, 48, 49].

Диагностика ТБ у больных на начальных стадиях ВИЧ-инфекции и у не-ВИЧ-инфицированных пациентов не отличается. Большинство авторов отмечают сложность диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных больных, особенно на стадии вторичных заболеваний из-за атипичности результатов клинических, рентгенологических, иммуноморфологических и микробиологического исследований [55, 18, 60, 67].

Среди клинических проявлений ТБ у пациентов с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ выделен ряд особенностей течения ТБ при ВИЧ-инфекции в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами: подострое начало заболевания (66,2%), выражены симптомы интоксикации (75,0%), снижение массы тела более чем на 10% (62,2%), увеличение периферических лимфатических узлов (22,7%), одышка (39,2%), сухой кашель реже со слизистой мокротой (71,0%), поражение нескольких органов туберкулезным процессом (46,4%). Тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции в 96% регистрируется только ТБ органов дыхания и субклиническое течение ТБ в 66 % [90].

На стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В, 5) для ТБ характерна склонность к генерализации, нередко с одновременно множественным поражением других органов [45, 1, 36, 48].

Внелегочные проявления ТБ регистрируют у 34–72% больных с глубоким иммунодефицитом, в то время как у пациентов без ВИЧ-инфекции доля генерализованного ТБ не превышает 5–7% [61, 9, 116].

У ВИЧ-инфицированных больных с ТБ возможно развитие классической картины заболевания (продуктивный кашель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье, лихорадка, ночные поты и / или потеря веса), однако, у многих пациентов наблюдаются менее специфичные симптомы. В развивающихся странах с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекции и ТБ отмечают минимальные клинические проявления и бессимптомное течение ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов [101, 91, 255, 238, 155, 169, 238].

У ВИЧ-инфицированных больных с ТБ легких до 22% регистрируют нормальные результаты рентгенографии грудной клетки [117, 191]. Так, у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ кавернозный процесс в легочной ткани и выявление КУМ в мазке регистрируются реже, чем у пациентов с ТБ без ВИЧ-инфекции. Уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ с отрицательным результатом мазка на КУМ выше из-за поздней постановки диагноза [205, 131].

При ВИЧ-инфекции увеличивается латентная реактивация ТБ в 20 раз [110, 109]. В свою очередь, ТБ усугубляет течение ВИЧ-инфекции [162, 242]. Данные литературы свидетельствуют о влиянии врожденных ошибок иммунитета на восприимчивость людей к ТБ, а также генетического полиморфизма [181, 182]. Обнаружение небольших множественных гипоехогенных поражений в селезенке у ВИЧ-инфицированных пациентов при сонографии с большой долей вероятности может свидетельствовать о ТБ селезенки [89, 196]. Симптомы ТБ селезенки, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны [90, 196].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с последующей компьютерной томографией (КТ) брюшной полости с контрастированием являются наиболее информативными методами инструментальной диагностики ТБ [164, 34].

1.3. Современные методы лабораторно-инструментальной диагностики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

У врача любой специальности при обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией фтизиатрическая настороженность должна быть приоритетной в диагностическом поиске, поскольку на фоне прогрессирования иммуносупрессии диагностика ТБ представляет значительные трудности и у одного больного на поздних стадиях заболевания возможно сочетание нескольких вторичных заболеваний одновременно с ТБ, так по данным Н.Г.Литвиновой и др., более чем у 30% пациентов с $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл поражение легких обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулезом, пневмоцистозом, ЦМВИ и др.) [35].

Некоторые авторы описывают пневмониеподобную клиническую картину ТБ на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. Анализ ошибок, допущенных врачами общей практики, продемонстрировал, что большинству пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при диагностике заболеваний органов дыхания ставится диагноз «внебольничной «пневмонии» [4]. Анализ летальных исходов по г. Москве показал, что у 50% взрослых больных ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в неспециализированных клиниках, вторичные заболевания органов дыхания, в основном ТБ, диагностировали посмертно [51].

Такие рутинные исследования, как прямая микроскопия мокроты, культура мокроты, рентгенография органов грудной клетки (ОГК), используемые при скрининговом обследовании на ТБ, имеют важное значение для выявления новых случаев ТБ, однако, в мировой литературе за последние годы появляется все больше данных [86, 175, 145, 89, 79] о том, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией ТБ чаще протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, особенно в местах с высокой распространенностью ТБ и ВИЧ-инфекции [189, 183, 78].

Следовательно, постоянный расширенный скрининг на ТБ у данной группы больных должен проводиться даже в отсутствии каких-либо специфических симптомов [183, 200, 168, 247, 229, 100].

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предписано выявлять ТБ у больных ВИЧ-инфекцией по обращаемости на основании скрининга четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела), проводимом при каждом обращении пациента за любой медицинской помощью [56]. При положительных результатах скрининга больным необходимо пройти диагностическое обследование в соответствии с национальными рекомендациями для выявления либо активного ТБ, либо другого заболевания.

В одном из исследований замечено, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией опрос их только о наличии длительного кашля был неэффективным подходом в качестве скрининга на ТБ. Напротив, более детальный расспрос о симптомах был эффективен для исключения диагноза ТБ в дальнейшем. Определено три основных вопроса, которые должны быть заданы пациенту в качестве скрининга на ТБ: наличие кашля, лихорадки любой длительности и ночной потливости более 3 недель - чувствительность данного метода составила 93%, специфичность - 36%. Таким образом, в данном исследовании показано, что выявление при опросе этих трех симптомов у больного, позволяет более внимательно и интенсивно проводить скрининг на ТБ и при необходимости безопасно назначать профилактическую терапию изониазидом [100]. Напротив, в другом метанализе показано, что, отсутствие лихорадки, ночной потливости, кашля любой продолжительности и потери веса в 97,7% не исключает ТБ и имеет отрицательное прогностическое значение [133].

По данным многочисленных исследований, у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний рентгенологическая семиотика ТБ легких утрачивает свою специфичность [112, 171, 192].

Больные ВИЧ-инфекцией согласно Постановлению Правительства РФ от 25.12.2001г. «О предупреждении распространения туберкулеза в РФ» №892 подлежат профилактическим флюорографическим осмотрам 2 раза в год. Однако обследование ОГК методом обзорной рентгенографии часто не выявляет истинной картины изменений в легочной ткани [160,178], при этом в 5-10% случаев у данной группы пациентов в мокроте выделяют МБТ [1, 97].

По мере прогрессирования иммунодефицита роль активного выявления ТБ органов дыхания флюорографическим методом теряет свою значимость [140]. КТ по своей разрешающей способности значительно превосходит флюорографические методы диагностики [186, 146, 147, 87, 149, 153], и в некоторых случаях способна более полно отразить информацию о наличии, объеме и характере изменений в тканях и органах у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом [27, 170].

В Бразильском институте инфектологии при обследовании 45 больных ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4-лимфоцитов до 200 кл/мкл и ниже у 68,8% выявлено увеличение средостенных и/или внутригрудных лимфатических узлов методом КТ с введением контрастного вещества, у 15% определялись лимфатические узлы с гиподенсированным центром. В результате этого исследования ученые сделали вывод, что изолированное увеличение лимфатических узлов не является абсолютным патогномичным симптомом ТБ, но указывает на иммуносупрессию, при этом отмечается, что лимфатические узлы с гиподенсированными центрами чаще всего наблюдаются у пациентов с тяжелой иммуносупрессией (количество CD4 <200 кл/мкл). Доказано, что у больных ВИЧ-инфекцией с тяжелой иммуносупрессией двусторонний плевральный выпот является частым явлением, в отличие от иммунокомпетентных пациентов [113, 190, 207, 138, 137, 209, 152, 148].

Диагноз ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, так же как у пациентов без ВИЧ-инфекции, подтверждается после детекции возбудителя или на

основании морфологических изменений [26]. У больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции диагностика ТБ значительно осложнена вследствие атипичного течения, нередкого развития генерализованного процесса, отсутствия полноценного отражения морфологических изменений при инструментальной диагностике и расширенного дифференциально-диагностического поиска из-за присутствия других СПИД-индикаторных заболеваний [177, 202].

По мере прогрессирования иммунодефицита ($CD4^+$ -лимфоциты менее 200 кл/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией реакция на туберкулин становится отрицательной в 80-94% случаев ввиду пассивной анергии [15,176, 236]. Клинические исследования отражают, что чувствительность внутрикожной пробы с диаскинтестом при высокой специфичности (до 100%) также снижается по мере уменьшения количества $CD4^+$ -лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью пробы Манту [236].

Диагностические тесты, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10 (IGRA-тесты), так же оказались малоинформативными в диагностике ТБ и латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Согласно результатам недавних исследований установлено, что у данной группы больных чувствительность пробы Манту уступает чувствительности IGRA-тестов, но по мере прогрессирования иммунодефицита снижается и чувствительность IGRA-тестов [102, 179, 208].

При диагностике ТБ основным критерием остается выделение МБТ у больных ВИЧ-инфекцией. Вопрос о выявлении МБТ в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией остается дискуссионным [131, 132]. Согласно данным ряда авторов у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бактериовыделение при ТБ обнаруживается реже и колеблется от 17 до 36% [68, 73, 193], тогда как по данным других исследователей, наоборот, у ВИЧ-негативных больных бактериовыделение встречается реже, чем у больных ВИЧ-инфекцией [23,

220]. Согласно данным исследований А.М.Пантелеева установлено, что МБТ выявляли у 65% больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл и у 72,8% больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 50 кл/мкл [49]. В своих публикациях В.Н.Зими́на отмечает, что у больных как с глубоким иммунодефицитом (уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 100 кл/мкл), так и у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл, бактериовыделение МБТ регистрировали в 42,7% и в 66,7% соответственно, а у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов в диапазоне от 100 до 499 кл/мкл регистрировали только в 26,9% случаев ($p < 0,05$) [25]. Кроме как в мокроте, МБТ выявляют в ликворе, экссудате, моче, содержимом свища, биопсийном материале у 40-80% больных ВИЧ-инфекцией с ТБ множественных локализаций [184, 219].

В диагностике ТБ у больных ВИЧ-инфекцией применяют светодиодную флюоресцентную микроскопию (LED-микроскопию), которая согласно отчету ВОЗ на 6% более чувствительна, чем прямая микроскопия по Цилю-Нельсону и при этом не утрачивает специфичности при статистически достоверной разнице [251, 130, 230, 253, 103, 104].

Для диагностики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией широко используют в клинической практике выявление МБТ молекулярно-генетическими методами, чувствительность и специфичность которых намного выше фенотипических микробиологических методов. Установлено, методом ПЦР частота выявления МБТ в различном диагностическом материале в 2 раза выше по сравнению с традиционными микробиологическими методами исследования [25], причем чувствительность обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР в БАЛЖ составляет 71%, а специфичность – 88,5%, в биоптатах бронха – 61,2% и 98% соответственно [72].

За последние годы в мировой литературе появилось много данных о применении метода XpertMTB/RIF, использование данной методики позволяет одновременно выявить возбудителя и его генотипическую устойчивость к основному противотуберкулезному препарату –

рифампицину [252, 224, 231, 212, 98, 217, 187, 202]. Ученые Канадского Университета провели расширенный метанализ результатов применения метода XpertMTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц и установили, что чувствительность XpertMTB/RIF варьирует в зависимости от биологического образца, взятого от больного, но для большинства образцов чувствительность XpertMTB/RIF оказалась высока, а так же тест имеет низкий процент ложноположительных результатов и обладает высокой точностью определения устойчивости к рифампицину [163].

В многочисленных исследованиях, проведенных в Африке [151, 118, 225, 85, 188], отмечается высокая эффективность метода XpertMTB/RIF в диагностике туберкулезного сепсиса у ВИЧ-инфицированных больных, поскольку у пациентов данной группы МБТ является одной из самых частых причин развития сепсиса [199] и высокого уровня ранней смертности [150].

Внедрение данного метода в качестве скрининга на септициемию, вызванной туберкулезной бактерией, в дальнейшем позволит выявлять ТБ в более ранние сроки, своевременно назначать терапию и снизить уровень летальности у пациентов в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, для которых характерно более тяжелое течение септического процесса [121, 92].

В зарубежной литературе рекомендуют выявлять у больных ВИЧ-инфекцией при исходном количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл в моче специфические белки клеточной стенки МБТ (липоарабиноманнана) иммуноферментным анализом (ТВ-LAM) в виде тест-полоски, что позволяет применять этот метод в медицинских учреждениях всех профилей, не проводя предварительную обработку образцов и легко интерпретировать результаты. ТВ-LAM имеет ряд преимуществ: время проведения анализа составляет от 30 до 60 минут, малозатратность метода, чувствительность в диапазоне 56-67% со специфичностью - 91-95% в диагностике ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [162, 125, 216, 135].

Ранее метод XpertMTB/RIF считался многими экспертами как наиболее чувствительный, чем совместное применение TB-LAM и микроскопии, но установлено, что по мере снижения уровня CD4⁺-лимфоцитов, особенно ниже 50 кл/мкл, чувствительность TB-LAM и микроскопии не отличались от XpertMTB/RIF. Авторами исследования подчеркивается, что совместное использование TB-LAM и микроскопии мазка для выявления ТБ является наиболее эффективным в максимально ранние сроки развития специфического процесса, а так же менее затратно, чем применение XpertMTB/RIF [99].

В разные годы в литературе были опубликованы данные о возможности применения метода малой мембранной фильтрации (SMF) для диагностики ТБ, изучалась его диагностическая точность в образцах мокроты у ВИЧ-инфицированных больных. Метод основан на использовании вакуумного коллектора и белой карбонатной мембраны для определения концентрации бактерий на фильтре, который затем исследуют под микроскопом. Ранее предполагалось, что фильтрация на поликарбонатной мембране методом малых мембранных фильтров (SMF) обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем обычная прямая микроскопия [122, 136, 180, 246, 222, 166].

Однако в недавних исследованиях выяснилось, что чувствительность SMF снижается в зависимости от объема биологического материала (мокрота) и при низкой степени обсеменения биологического образца. При этом методика выполнения занимает вдвое больше времени, чем обычная прямая микроскопия мазка и требует больших технических знаний, чем тот же XpertMTB/RIF. Однако SMF является более доступным методом для мест, где диагностические возможности лабораторий ограничены. В свою очередь, чувствительность SMF превосходит чувствительность всех других микроскопических методов, без потери специфичности [212].

Ученые из Уганды представили данные клинического исследования 713 пациентов с ВИЧ-положительным статусом и 303 человек без ВИЧ-

инфекции. Критериями включения в исследование явились: возраст участников от 29 до 60 лет, наличие кашля в течение ≥ 2 недель и, по крайней мере, один дополнительный симптом ТБ (лихорадка, потеря веса или ночная потливость), уровень CD4-лимфоцитов 308 кл/мкл (диапазон 111-484 кл/мкл). Выяснилось, что в группе больных с ВИЧ-положительным статусом XpertMTB/RIF метод имеет более высокую чувствительность (91%) в сравнении с чувствительностью SMF (67,4%), но SMF имел значительно более высокую специфичность (97%) для ВИЧ-инфицированной когорты в сравнении со специфичностью метода XpertMTB/RIF – 96,9% (95% ДИ, от 94,8% до 98,1%). В группе больных без ВИЧ, XpertMTB/RIF показал более высокую чувствительность ($p < 0,001$), чем SMF, но более низкую специфичность ($p = 0,24$). Таким образом установлено, что метод SMF не улучшил чувствительность микроскопии мазка и XpertMTB/RIF более чувствительный в диагностике ТБ легких как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-неинфицированных лиц [254].

Малоинвазивное хирургическое вмешательство с целью морфологической верификации диагноза остается одним из важнейших методов диагностики туберкулезного процесса в отсутствие эффективности туберкулинодиагностики, пробы с диаскинтестом и IGRA-тестов, обнаружения МБТ в мокроте [61, 25, 182].

Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Поэтому гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере ее прогрессирования [115].

Применение гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нельсону с большой вероятностью позволяет обнаруживать кислотоустойчивые бактерии в большом количестве в операционно-биопсийном материале (20-50 и более в одном поле зрения) [28].

На фоне выраженной иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией наиболее эффективным в диагностическом плане является комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением гистобактериоскопии с окраской по Циль-Нельсону, иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами *M.tuberculosis* и ПЦР для выявления ДНК МБТ в нативном материале [26].

По мнению большинства авторов, в том числе К.Хоффмана, при обследовании больного ВИЧ-инфекцией с глубоким иммунодефицитом необходимо проводить всестороннее обследование [34, 232, 77, 127].

Наиболее важными условиями для успешного диагностического поиска следует считать, в первую очередь, соблюдение правил забора биологического материала, техники приготовления мазка и посева, забор различного диагностического материала от пациента с целью обнаружения МБТ; включение в диагностический минимум молекулярно-генетических методов; применение КТ; морфологическое исследование операционно-биопсийного материала с применением поэтапной комплексной диагностики [26].

Специфика клинических проявлений у больных с выраженной иммуносупрессией, вызванной ВИЧ, является основой выявления туберкулезной инфекции у данной группы [248, 154, 106, 249, 250, 165, 218, 172, 239, 84, 108].

Первоочередно туберкулезный процесс необходимо исключать у больного ВИЧ-инфекцией при наличии следующих симптомов: длительная лихорадка, снижение массы тела, поражение периферических лимфатических узлов шеи, аксиллярной группы, кишечная диспепсия, абдоминальный синдром [26].

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний целесообразно проводить комплексное инструментально-лабораторное обследование с применением, как рутинных методов диагностики ТБ, так и современных молекулярно-диагностических тестов [26, 157, 201, 114, 34].

Глава 2. Материалы и методы исследований

Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины Первого ФГАОУ ВО им. И.М. Сеченова МЗ РФ на базе ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы в период с 2017 по 2019 гг. Объектом исследований были истории болезни 113 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: 4А – 1 больной, 4Б – 28 и 4В – 84 больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы в период с 2013 по 2016 гг. В исследование вошли 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (M \pm m с диапазоном значений от 24 до 57 лет). Стадии ВИЧ-инфекции у больных определялись в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утверждённой приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г.: «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ИНСТРУКЦИИ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ГОДОВОЙ ФОРМЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ N 61 "СВЕДЕНИЯ О КОНТИНГЕНТАХ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ».

Учитывая ретроспективный характер работы с архивным материалом информированное согласие больных на участие перед началом исследования не требовалось. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, протокол N 07-17 от 13.09.17. Критерии включения в исследование: больные ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (4 стадия), мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет, клиническая картина – лихорадка с преимущественным поражением органов дыхания; критерии исключения: больные 2, 3, 5 стадиями ВИЧ-инфекции с отсутствием лихорадки в клинической картине и в анамнезе, лица до 18 лет, беременные.

Ретроспективное исследование историй болезни пациентов проводилось в периоде госпитализации в стационаре до перевода в специализированную клинику или выписки из стационара.

При обследовании пациентов применялись общемедицинские и специальные виды исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией [62]. Применяли иммунологические методы исследования, необходимые в обследовании больных ВИЧ-инфекцией - определяли количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов в крови методом проточной цитофлуориметрии по одноплатформенной технологии на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США); маркеры вирусных гепатитов и антитела к возбудителям оппортунистических инфекций определяли в сыворотке крови методом ИФА. Вирусную нагрузку РНК ВИЧ-1 определяли тест-системой Kit HIV-1CAP/CTROCN чувствительность $20 \div 1,0 \times 10^8$ копий/мл крови. Проводилась ПЦР-диагностика плазмы крови, бронхо-альвеолярного лаважа, мокроты, ликвора ДНК микобактерий различных видов, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа, *Pneumocystajirovecii*, грибов рода *Candida*; методом ИФА определяли антитела к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа, *Toxoplasma gondii*, грибам рода *Candida* (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Бактериоскопическое исследование кала, мочи, мокроты на определение кислотоустойчивых микобактерий; бактериологические исследования посевов мокроты, ликвора, крови, мочи, фекалий на патогенную флору; биохимические исследования, клинические анализы крови и мочи проводили в лабораториях ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г.Москвы (зав.центральной лабораторией диагностики ВИЧ-инфекции, к.м.н., Ольшанский А.Я.; зав. бактериологической лабораторией - Свистунова Т.С.).

Больным проводили рентгенографию ОГК, по показаниям проводили УЗИ ОБП, бронхо-, колоно-, ректоромано-, гастроскопию, электрокардиографию (ЭКГ), КТ-исследование ОГК и ОБП, люмбальную пункцию, биопсию ЛУ. Гистологическое исследование биопсийного материала проводили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы (зав. отделением Пархоменко Ю.Г.).

Для решения поставленных в работе задач проводили статистическую обработку данных. Для статистического анализа использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Анализ клинических данных проводился методами статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК - Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23. Для описания числовых распределений использовали среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, коэффициенты вариации, асимметрии и эксцесса, а также непараметрические параметры: медиану и квартили. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах. Для выявления межгрупповых различий при условии нормального распределения количественного признака использовался t критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Применимость методов параметрической статистики проверяли путем расчета коэффициентов асимметрии и эксцесса. В случае отсутствия нормального распределения – непараметрический критерий χ^2 . Также использовали непараметрические критерии Манн-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Краскела-Уоллиса.

Для установления прямой или обратной корреляционной зависимости вычисляли коэффициент парной корреляции и его статистическую значимость. Для анализа связи числовых показателей использовали

коэффициент корреляции Пирсона r и коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ .

Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 95%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Для оценки особенностей течения туберкулеза также использовали кластерный анализ (вариант «к-средних» для нормализованных рангов).

Для оценки степени изменения тяжести состояния пациентов в ходе лечения использовали метод корреляционной адаптометрии.

Впервые применили компьютерный анализ изображений программой *gradient*, предложенной д.ф.-м.н А.Н.Герасимовым, дистрибутив которой находится на сайте <http://1mgmu.com/nau/spisokizo.html> для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией. Программа позволяет рассчитать распределение по цвету точек изображения, а также скорость изменения цвета точек при изменении их положения с целью определить возможность применения формальных характеристик цветности изображения в диагностике степени поражения тканей легких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Прогнозирование индивидуальной вероятности исходов и осложнений проводили при помощи метода линейной регрессии, модифицированному д.ф.-м.н. Герасимовым А.Н. для данного клинического исследования и переведенному в компьютерную методику. Точность прогнозирования оценивали при помощи ROC-кривой.

Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ВИЧ-инфекцией

3.1 Общая клиническая характеристика больных ВИЧ-инфекцией

Обследовано 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: 4А – 1 больной (0,88%), 4Б – 28 больных (24,78%), 4В – 84 (74,34%) (рисунок 1).

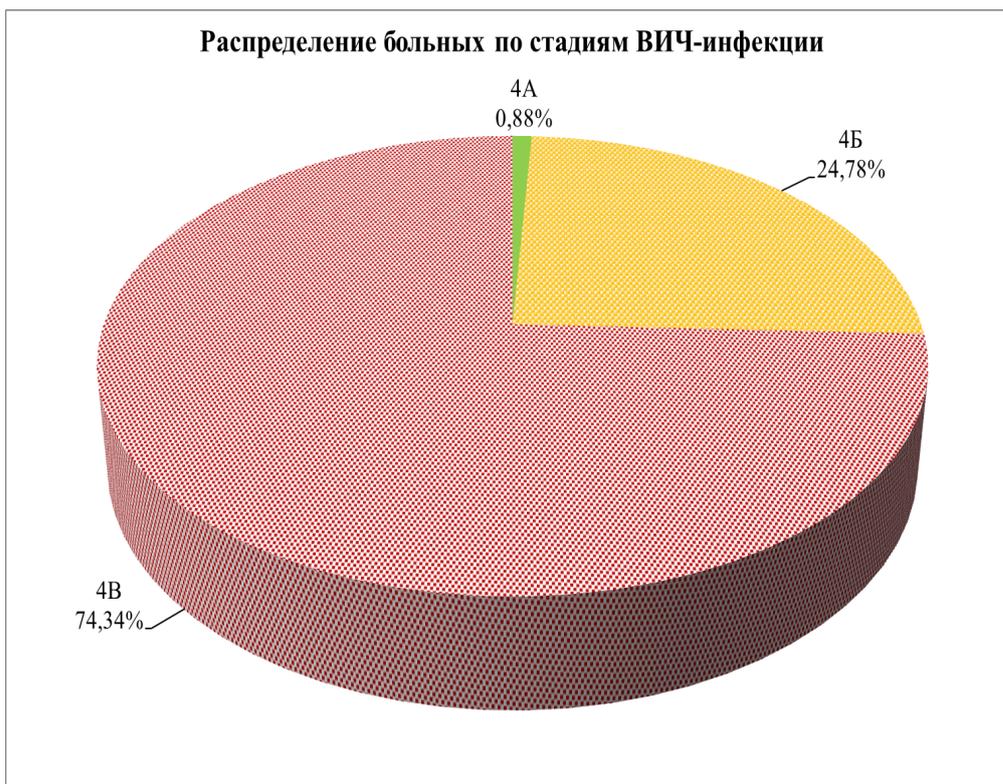


Рисунок 1. Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции.

Из них было 37 женщин (32,7% доверительный интервал - ДИ: 25,0% - 41,3%) и 76 мужчин. Возраст пациентов распределялся от 24 до 57 лет, средний возраст $36,61 \pm 0,59$

¹Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 2 и таблице 1.

¹ Здесь и далее данные представлены в виде $M \pm m$, т.е. среднее арифметическое \pm статистическая погрешность среднего.

Распределение обследованных больных ВИЧ-инфекцией по полу и возрасту.

пол	24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-57	Все-го
муж	1	4	19	29	15	5	2	1	76
жен	0	9	12	9	5	0	1	1	37
Всего	1	13	31	38	20	5	3	2	113

Как видно из рисунка 2 наиболее пораженной возрастной группой являются больные от 30 до 44 лет (69 человек из 113), доля женщин примерно равна 1/3, причем средний возраст женщин примерно на 3 года меньше, чем у мужчин.

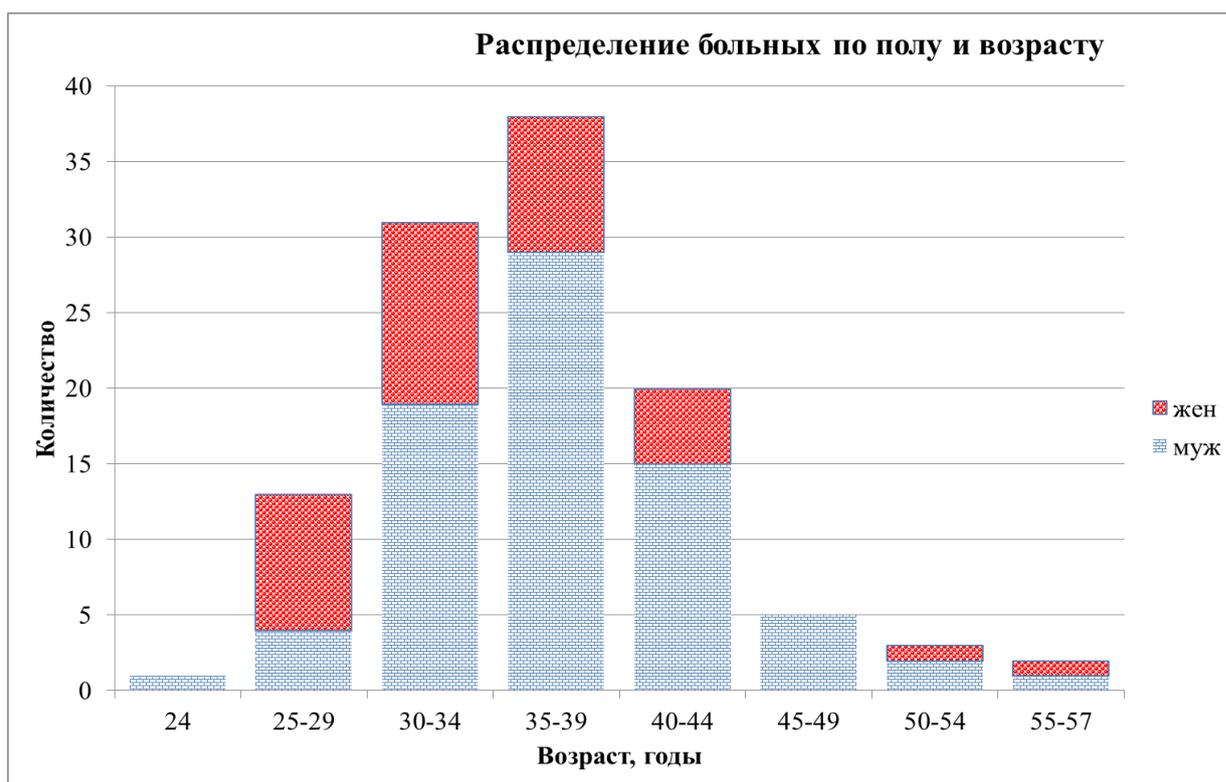


Рисунок 2. Гистограмма частотного распределения больных по полу и возрасту.

Диагноз заболевания поставлен на основании анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных данных согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции в новой

редакции[57]. При определении стадии ВИЧ-инфекции принимались во внимание клиническая картина, иммунный статус и вирусная нагрузка РНК ВИЧ.

Фтизиатрический диагноз устанавливал врач-фтизиатр на основании клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Больные по полу и по стадиям распределены: на стадии 4А – 1 мужчина, на стадии 4Б – 22 мужчины (78,6%) из 28 больных, на стадии 4В – 53 (63,1%) мужчины из 84 больных. Различия в распределении по стадиям среди мужчин и женщин статически были недостоверны. Также средний возраст больных на стадиях вторичных заболеваний 4А, 4Б, 4В достоверно не различался (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных по полу и стадиям.

пол	4А	4Б	4В	Всего
муж	1	22	53	76
жен	0	6	31	37
Всего	1	28	84	113

В среднем больные ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний госпитализировались на $26,99 \pm 4,36$ день болезни (таблица 3, рисунок 3), причем один больной госпитализирован в стационар в 1 день болезни и один больной поступил на 365 день болезни. У двух больных, поступивших в тяжелом состоянии, анамнез заболевания и продолжительность болезни не установлены из-за невозможности контакта. Длительность пребывания в стационаре в среднем составляла $16,71 \pm 1,21$ дней (максимально - 57 дней, минимально – 1 день) (таблица 3, рисунок 4). Статистически достоверных

связей длительности пребывания в стационаре с полом, возрастом, днем госпитализации и стадией не выявлено.

Таблица 3

Статистические параметры распределения госпитализации больных на день болезни и длительности пребывания в стационаре.

показатель	день болезни на момент госпитализации	длительность пребывания в стационаре
Количество больных с известными данными(N)	111	113
M	26,99	16,71
m	4,356	1,207
σ	45,897	12,829
min	0	1
max	365	57
Процентили:		
25	7	7
50	14	13
75	30	25

M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего, σ - среднеквадратическое отклонение, процентили - процентная доля индивидов из выборки стандартизации. 50%-й процентиль в силу определения совпадает с медианой.

Из таблицы 3 и рисунков 3,4 следует, что ввиду сильной асимметрии и некомпактности распределения при его анализе следует использовать методы непараметрической статистики [260].

Различия в распределении по дню госпитализации у мужчин и женщин, а также у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции недостоверны (непараметрические критерии Манн-Уитни и Колмогорова-Смирнова). Достоверные связи с возрастом (ранговая корреляция) недостоверны.

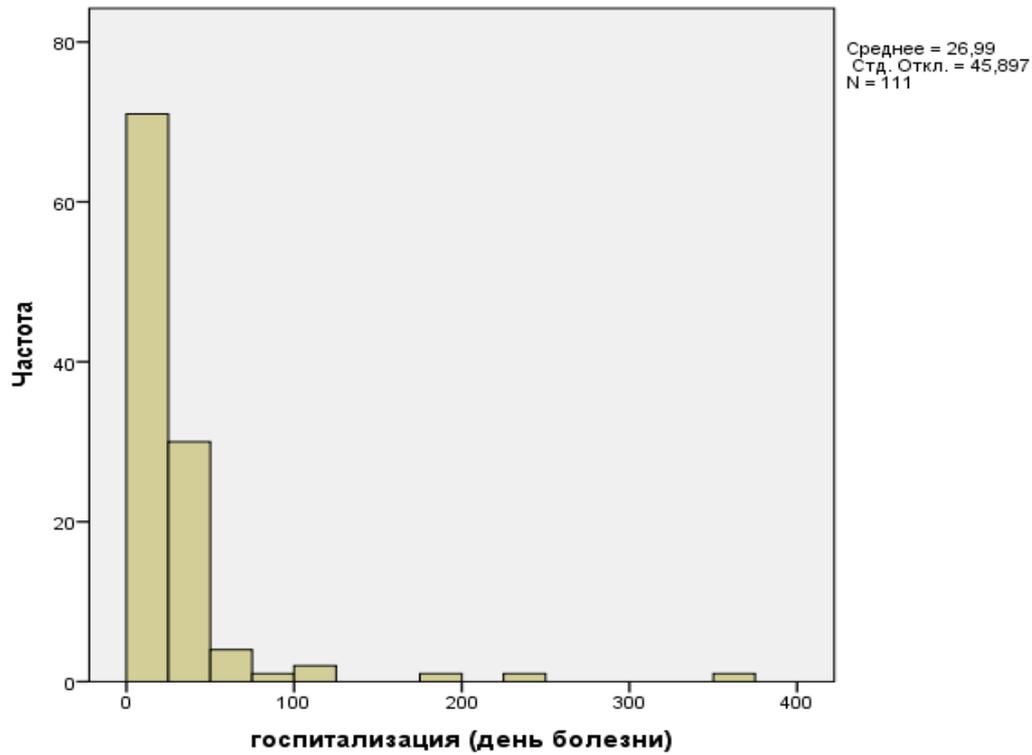


Рисунок 3. Частотные гистограммы распределения госпитализации больных на день болезни.

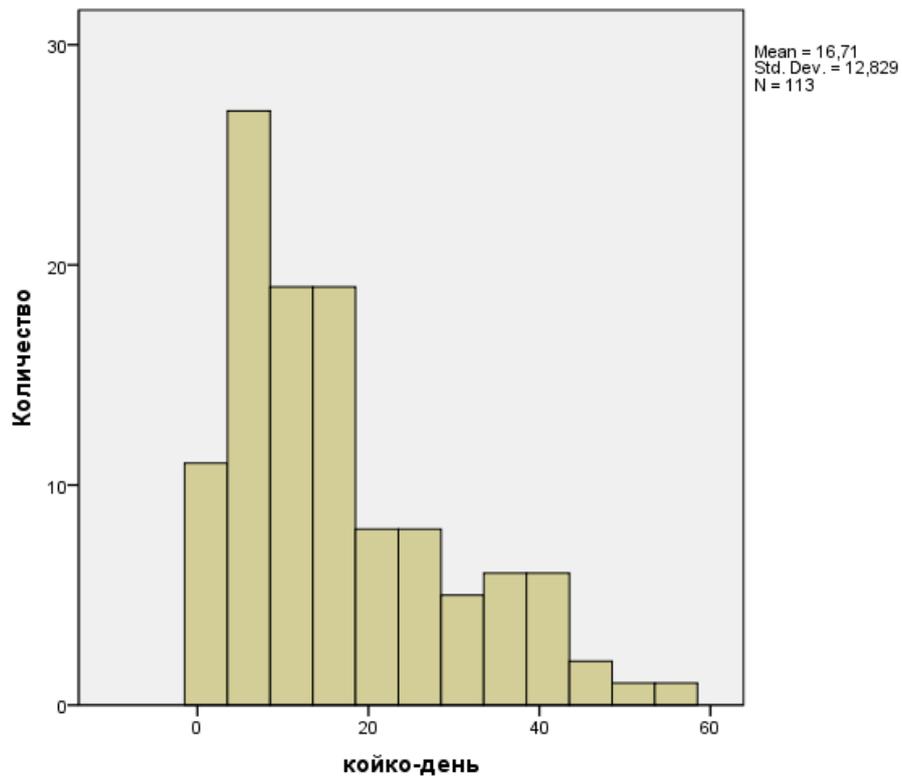


Рисунок 4. Распределение пациентов по длительности пребывания в стационаре.

Длительность наблюдения больных с момента выявления ВИЧ-инфекции у больных на стадии вторичных заболеваний 4АБ в среднем составила $7,10 \pm 1,18$ лет, а на стадии 4В - $7,39 \pm 0,57$ лет (рисунок 5). Достоверных связей между возрастом и длительностью наблюдения больных с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции не обнаружено.

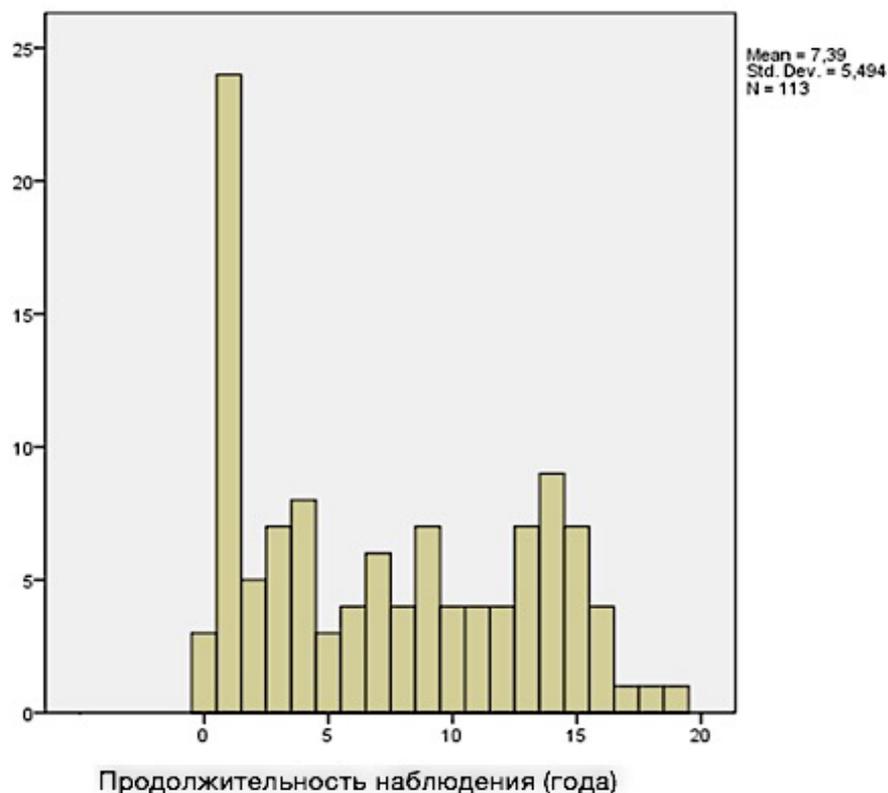


Рисунок 5. Распределение больных по длительности наблюдения с момента выявления ВИЧ-инфекции.

До момента настоящей госпитализации из 113 больных АРТ не принимали 85 (75,22%) человек, регулярно АРТ принимали 16 (14,16%) человек и 12 (10,62%) больных принимали терапию нерегулярно (рисунок 6).

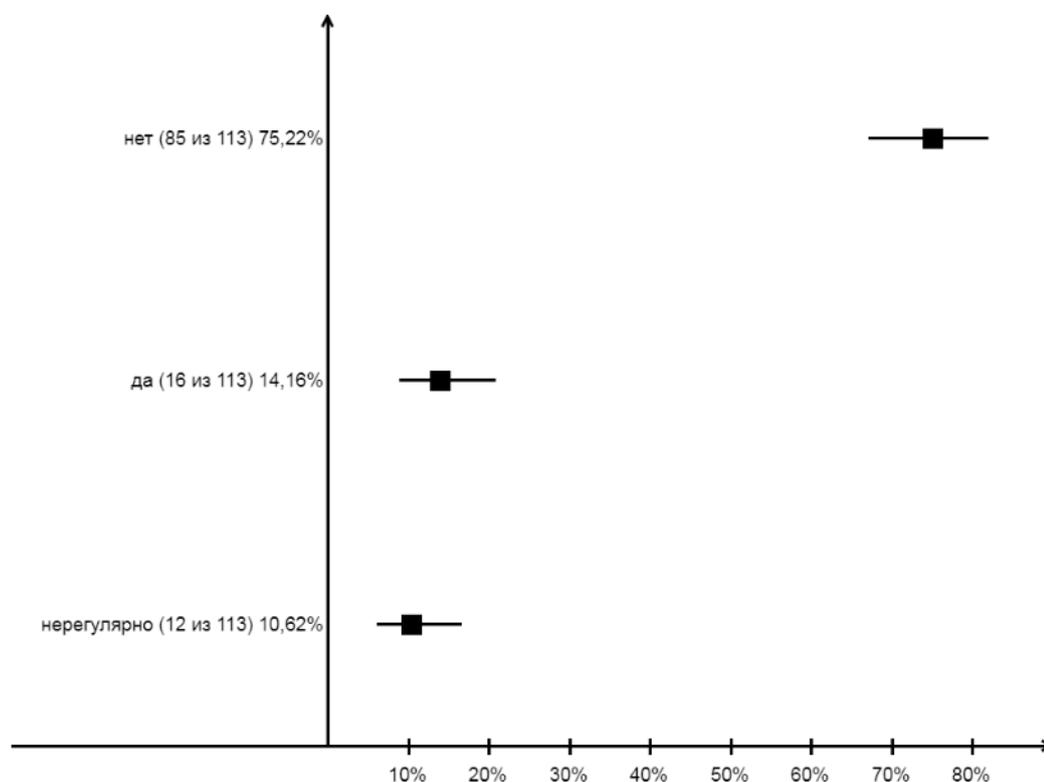


Рисунок 6. Распределение больных по приему АРТ.

Причем среди больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ АРТ не принимали 23 (79,31%) пациента, нерегулярно принимали АРТ 2 (6,89%) пациента и регулярно принимали АРТ 4 (13,8%) пациента. Среди больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В 62 (73,81%) пациента не принимали АРТ, 10 (11,9%) пациентов принимали АРТ нерегулярно и 12 (14,29%) - принимали АРТ регулярно (таблица 4). Различия в частотах недостоверны.

Таблица 4

Распределение больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания по приему АРТ.

прием АРТ	Стадии ВИЧ-инфекции		
	4АБ	4В	Всего
Не принимали	23	62	85
Принимали регулярно	4	12	16
Принимали нерегулярно	2	10	12
Всего	29	84	113

Средний возраст больных, не принимавших АРТ, составил $36,73 \pm 0,74$ лет, у лиц, принимавших АРТ - $38,56 \pm 1,37$ лет, у пациентов, принимавших нерегулярно АРТ - $35,83 \pm 0,86$ лет. Различия во всех группах больных статистически недостоверны. Таким образом, не установлено наличие статистически значимых связей между приемом АРТ и полом, возрастом и стадией ВИЧ.

Среди обследованных нами больных 46,01% (52 пациента) отрицают факт употребления наркотиков, 36,28% (41 пациент) являются активными потребителями инъекционных наркотиков (ПИН) и 17,69% (20 человек) ранее употребляли ПАВ. Причем на стадии 4Б – активно принимали ПАВ 13 (11,5%) человек, на стадии 4В – 28 (24,7%) человек. Лица, принимавшие ПАВ в анамнезе, составили: на стадии 4А – 1 (0,88%) человек, 4Б - 8 (7,07%) человек, на стадии 4 В – 11 (9,7%) человек (таблица 5).

Таблица 5.

Распределение больных ВИЧ-инфекцией по употреблению ПАВ и стадиям.

Употребление ПАВ	стадии			Всего
	4А	4Б	4В	
нет	0	7	45	52
да	0	13	28	41
в анамнезе	1	8	11	20
Всего	1	28	84	113

3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А, 4Б и 4В

У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний клиническая картина проявлялась преимущественно интоксикационным, респираторным и астено-вегетативным синдромами.

В связи с малым количеством больных 4Астадии мы их объединили с больными 4Б стадии в одну группу (4А+Б).

У обследованных нами больных преобладала клиника поражения органов дыхания (таблица 6).

Таблица 6

Основные клинические симптомы у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Клинические проявления	Стадия				p
	4А+Б (N=29)		4В (N=83)		
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Лихорадка	29	100,00%	75	90,36%	0,083
Боль в грудной клетке при дыхании	11	37,93%	22	26,51%	0,177
Одышка	15	51,72%	38	45,78%	0,368
Кашель	26	89,66%	46	55,42%	<0,001
Снижение массы тела	22	75,86%	63	75,90%	0,966
Слабость	26	89,66%	80	96,39%	0,253
Потливость	11	37,93%	23	27,71%	0,212
Озноб	17	58,62%	35	42,17%	0,095
Нарушение стула	9	31,03%	27	32,53%	0,523
Тошнота	6	20,69%	27	32,53%	0,167
Рвота	2	6,90%	13	15,66%	0,193
Снижение аппетита	10	34,48%	11	13,25%	0,014
Головная боль	3	10,34%	14	16,87%	0,303
Головокружение	4	13,79%	19	22,89%	0,222
Нарушение сна	5	17,24%	10	12,05%	0,337
Лимфоаденопатия	19	65,52%	57	68,67%	0,494
Дыхательная недостаточность	2	6,90%	16	19,28%	0,097

Анализ данных таблицы 6 показал, что у обследованных нами больных на стадии 4А+Б среди жалоб чаще отмечались лихорадка (100,0%), кашель (89,66%) и слабость (89,66%), снижение массы тела (75,86%), лимфоаденопатия (65,52%), озноб (58,62%), одышка (51,72%). На стадии 4В преобладали те же жалобы: слабость (96,39%), лихорадка (90,36%), снижение

массы тела (75,90%), лимфоаденопатия (68,67%), кашель (55,42%), одышка (45,78%), озноб (42,17%), нарушение стула и тошнота (32,53%).

Из таблицы 6 видно, что частота встречаемости клинических симптомов в группах 4А+Б и 4В, в основном, достоверно не различается. За исключением кашля ($p < 0,001$) и сниженного аппетита ($p = 0,014$), которые преобладали у пациентов 4АБ стадии (различия достоверны).

Анализируя характер кашля (таблица 7), мы выявили, что у больных стадии 4А+Б преобладал непродуктивный кашель (51,7%) по сравнению с больными 4В стадии (18,1%) (различия достоверны ($p < 0,001$)), тогда как продуктивный кашель с одинаковой частотой (37%) зарегистрирован у больных 4А+Б и 4В стадий.

Таблица 7

Частота варианта кашля больных в зависимости от стадии 4А+Б, 4В.

Кашель	Стадия ВИЧ	4А+Б	4В	Всего
непродуктивный	N	15	15	30
	%	51,7%	18,1%	26,8%
95% ДИ:	от	35,7%	11,4%	19,6%
	до	67,5%	26,7%	35,0%
нет	N	3	37	40
	%	10,3%	44,6%	35,7%
95% ДИ:	от	3,9%	34,8%	27,7%
	до	22,8%	54,7%	44,4%
продуктивный	N	11	31	42
	%	37,9%	37,3%	37,5%
95% ДИ:	от	23,5%	28,1%	29,4%
	до	54,3%	47,4%	46,2%
Всего	N	29	83	112

Среди сопутствующих клинических диагнозов у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4А+Б и 4В (таблица 8) преобладали хронический вирусный гепатит С (75,86% и 56,63% соответственно), анемия (58,62% и

73,49%), хронический панкреатит (41,38% и 51,81%), а также хронический бронхит (34,48% и 40,96%). Высокую частоту ХВГС можно объяснить тем, что основную группу пациентов составили лица, как употребляющие, так и употреблявшие в анамнезе внутривенные ПАВ. Реже отмечались плеврит (31,02% и 9,62%) и полинейропатия (10,34% и 19,28%), цирроз печени смешанной этиологии (6,90% и 14,46%), который осложнялся асцитом (3,45% и 4,81%).

Таблица 8

Сопутствующие клинические диагнозы у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+Б, 4В.

Клинические диагнозы	4А+Б (N=29)		4В (N=83)		p
	кол-во	%	кол-во	%	
Хронический вирусный гепатит С	22	75,86	47	56,63	0,051
Хронический вирусный гепатит В	2	6,90	4	4,82	0,502
Хронический вирусный гепатит Д	1	3,45	1	1,20	0,378
Сепсис	0	0,00	2	2,41	0,551
Атипичный микобактериоз	0	0,00	1	1,20	0,743
В-лимфома	0	0,00	1	1,20	0,743
Бактер. эндокардит	0	0,00	2	2,41	0,24
Недостаточность трикуспидального клапана	0	0,00	1	1,20	0,429
Перикардит	3	10,34	2	2,41	0,714
Энцефалит вирусной этиологии	0	0,00	3	3,61	0,407
Энцефалит туберкулезной этиологии	0	0,00	4	4,82	0,3
Энцефалит криптококковый	0	0,00	1	1,20	0,743
Энцефалит неуточненный	1	3,45	12	14,46	0,102
Полинейропатия	3	10,34	16	19,28	0,218
Гидроторакс	2	6,90	3	3,61	0,402
Пневмоторакс	0	0,00	1	1,20	0,739
Цирроз печени	2	6,90	12	14,46	0,221
Анемия	17	58,62	61	73,49	0,171
Хронический панкреатит	12	41,38	43	51,81	0,244
Хронический бронхит	10	34,48	34	40,96	0,366
Хронический пиелонефрит	1	3,45	2	2,41	0,593

Клинические диагнозы	4А+Б (N=29)		4В (N=83)		р
	кол-во	%	кол-во	%	
Асцит	1	3,45	4	4,81	0,614
Плеврит	9	31,02	8	9,62	0,001
Псориаз	1	3,45	1	1,20	0,449

Как видно из таблицы 8 у больных 4А+Б и 4В стадий частота встречаемости сопутствующих клинических диагнозов достоверно не различается, только плеврит у больных 4А+Б стадии диагностирован чаще (31,02%), чем у больных 4В стадии (9,62%) ($p=0,001$), причем в 27,6% случаев (ДИ: 15,3% - 43,5%) больных стадии 4А+Б отмечался односторонний плеврит и у 3,4% (ДИ: 0,8% - 11,9%) больных двусторонний плеврит; у больных стадии 4В односторонний плеврит отмечался у 6,0% (ДИ: 2,7% - 11,9%) и двусторонний у 3,6% (ДИ: 1,3% - 8,4%). Различия достоверны ($p=0,008$).

Таким образом, у больных на стадии 4А+Б достоверно чаще клиническая картина сопровождалась непродуктивным кашлем и развитием плеврита.

Среди оппортунистических заболеваний (таблица 9) у больных со стадией 4А+Б преимущественно диагностировали орофарингеальный кандидоз (51,72%), себорейный дерматит (13,79%) и цитомегаловирусную инфекцию (10,34%). На стадии 4В орофарингеальный кандидоз отмечался чаще (78,31%), так же как цитомегаловирусная инфекция (45,78%) и себорейный дерматит (30,12%). В единичных случаях зарегистрированы Herpes zoster (у 7-х пациентов - 8,43%), ангулярный хейлит и Herpes simplex (у 6-х пациентов - 7,23% соответственно), кандидоз половых органов (у 3-х больных - 3,61%).

Опportunистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+Б и 4В.

Опportunистические заболевания	4А+4Б (N=29)		4В (N=83)		p
	кол-во	%	кол-во	%	
Себорейный дерматит	4	13,79	25	30,12	0,547
Орофарингеальный кандидоз	15	51,72	65	78,31	0,01
Кандидозный эзофагит	1	3,45	1	1,20	0,378
Кандидоз половых органов	1	3,45	3	3,61	0,729
Волосатая лейкоплакия	0	0,00	1	1,20	0,743
Контагиозный моллюск	0	0,00	1	1,20	0,743
ЦМВИ	3	10,34	38	45,78	<0,001
Ангулярный хейлит	1	3,45	6	7,23	0,423
Herpes Zoster	1	3,45	7	8,43	0,342
Herpes simplex	1	3,45	6	7,23	0,423

Ввиду существенной некомпактности распределения ряда лабораторных показателей, а также небольшого размера подгрупп больных, используемых при дальнейших сравнениях, для определения достоверности различия мы будем пользоваться как параметрическими, так и непараметрическими методами статистики. Из таблицы 10 следует, что статистически значимые различия между сравниваемыми показателями иммунного статуса и вирусной нагрузки не выявлены. Средние значения в двух сравниваемых группах по всем перечисленным показателям достоверно не отличаются.

При анализе данных таблицы 10, рисунка 7 следует, что у больных с 4А+4Б стадией ВИЧ-инфекции уровень CD4+ лимфоцитов выше (152,77±41,5 кл/мкл), чем у больных в группе 4В (95,86±14,93 кл/мкл), а

уровень CD8+ лимфоцитов, в свою очередь, выше в группе 4В (641,14±69,11кл/мкл), чем у больных в группе 4А+4Б (580±63,17кл/мкл). ИРИ примерно сопоставим в обеих группах: 4АБ - 0,21±0,05, 4В - 0,2±0,09. Вирусная нагрузка: РНК ВИЧ примерно сопоставима в обеих группах: 4АБ - 878944±391485 копий/мл, 4В 913728±177279 копий/мл.

Таблица 10

Сравнение показателей иммунного статуса и ВН у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Показатели	4А+Б	4В	p ₁ (дисп. анализ)	p ₂ (Манн-Уитни)	Референсные значения
CD4+лимфоциты (кл/мкл)*	152,77 ±41,5 (n=26)	95,86 ±14,93 (n=80)	0,109	0,084	600-1900
CD8+лимфоциты (кл/мкл)	580 ±63,17 (n=25)	641,14 ±69,11 (n=79)	0,634	0,656	300-800
ИРИ(CD4+/CD8+)*	0,21 ±0,05	0,2 ±0,09	0,939	0,08	1,20-2,50
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл) *	878944 ±391485 (n=25)	913728 ±177279 (n=76)	0,928	0,759	не обнаружено

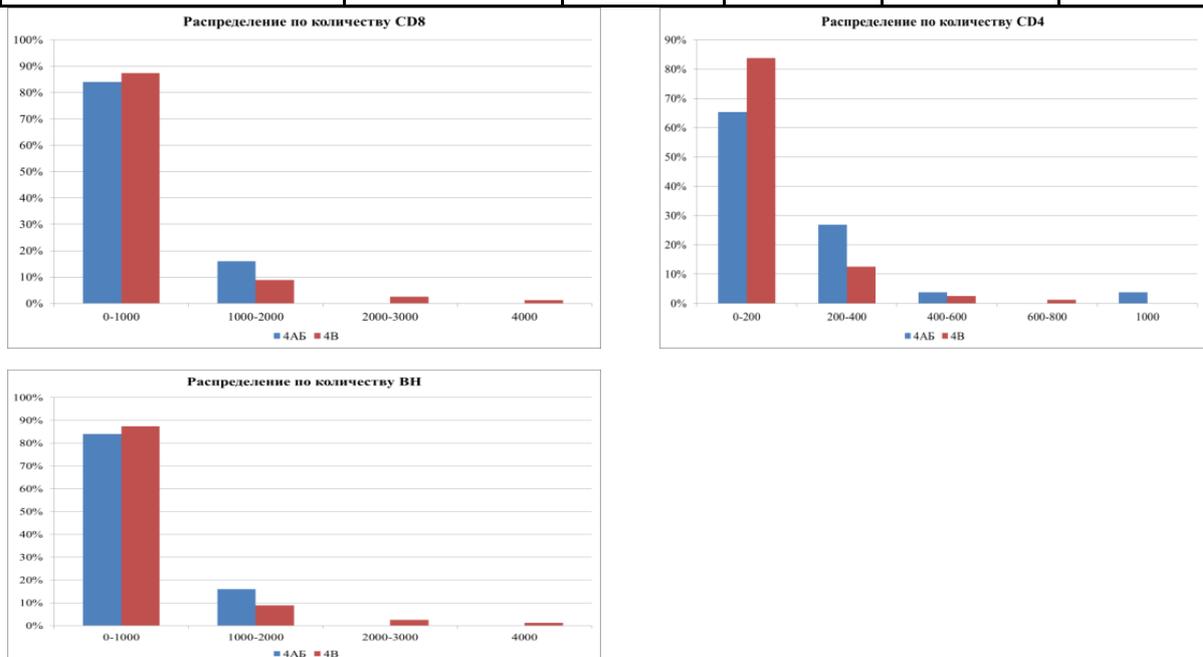


Рисунок 7. Распределение показателей иммунного статуса и ВН РНК ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией.

* достоверно отличающиеся от референсных значений ($p < 0,001$).

p_1 -достоверность различия средних, полученная при помощи дисперсионного анализа, p_2 – достоверность различия рангов, полученная при помощи критерия Манн-Уитни.

В гемограмме у больных 4А+4Б и 4В стадий мы наблюдали достоверно ускоренное СОЭ в течение всего наблюдения. У больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4А+4Б и 4В мы наблюдали анемию I степени - уровень гемоглобина был достоверно ниже референсных значений. Различия достоверны с $p < 0,001$. Среднее число эритроцитов в группе 4В во втором исследовании ниже референсных значений. Средние величины других показателей в группах 4А+Б и 4В достоверно не различаются (таблица 11, приложение).

Из таблицы 12 (приложение) следует, что:

- средние величины исследованных биохимических показателей в группах 4А+Б и 4В достоверно не различаются (имеются формально достоверные различия по величине общего билирубина в начале госпитализации с $p < 0,05$, однако, при большом количестве проведенных сравнений данные различия следует принять за ложноположительные)

- в группе 4В средняя величина ЩФ достоверно ниже референсных значений, ГГТ выше референсных значений. Различия достоверны с $p = 0,001$.

Из таблицы 13 (приложение) следует, что:

- средние величины исследованных показателей коагулограммы в группах 4АБ и 4В достоверно не различаются

- в группе 4В средняя величина фибриногена на момент госпитализации достоверно выше референсных значений.

В общем анализе мочи у больных на стадии вторичных заболеваний 4А+4Б и 4В не было выявлено достоверных отличий между показателями мочевого осадка. Различия в частоте вариантов в группах 4А+4Б и 4В статистически недостоверны (таблица14).

Таблица 14

Сравнение показателей ОАМ у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Мочевой осадок	4А+Б	4В	Всего
норма	17	44	61
белок	3	7	10
эритроциты	0	1	1
лейкоциты	1	1	2
белок и эритроциты	0	3	3
белок и лейкоциты	2	5	7
белок, эритроциты, лейкоциты	5	12	17
Всего	28	73	101

3.3 Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения

Для детального анализа и значения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп.

Основным принципом распределения больных по группам послужил различный характер поражения органов дыхания:

- в первую группу были включены больные с ТБ органов дыхания и ТБ других органов - 74 (66%);
- во 2-ю группу вошли пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза - 22 (19%);
- 3 группа состояла из 7 (6%) пациентов с микст-инфекцией - ТБ Оди пневмония различной этиологии;
- 4 группу составили пациенты без патологии легких - 7 (6%);
- 5 группа включала 3 (3%) пациента, имевших в анамнезе ТБ различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности на момент данного обследования. По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы (рисунок 8).



Рисунок 8. Распределение пациентов по группам сравнения.

В 1 группу вошли 26 (35,14%) пациентов стадии 4 АБ и 48 (64,86%) стадии 4В; 2-ю группу составили 1 (4,55%) больной стадии 4АБ и 21 (95,45%) стадии 4В; 3-ю группу - 1 (14,29%) больной стадии 4АБ и 6 (85,71%) стадии 4В; 4-ю группу - 7 (100%) больных стадии 4В; 5 группа состояла из 1 (33,33%) больного стадии 4АБ и 2 (66,67%) больных стадии 4В (рисунок 9 и рисунок 10).

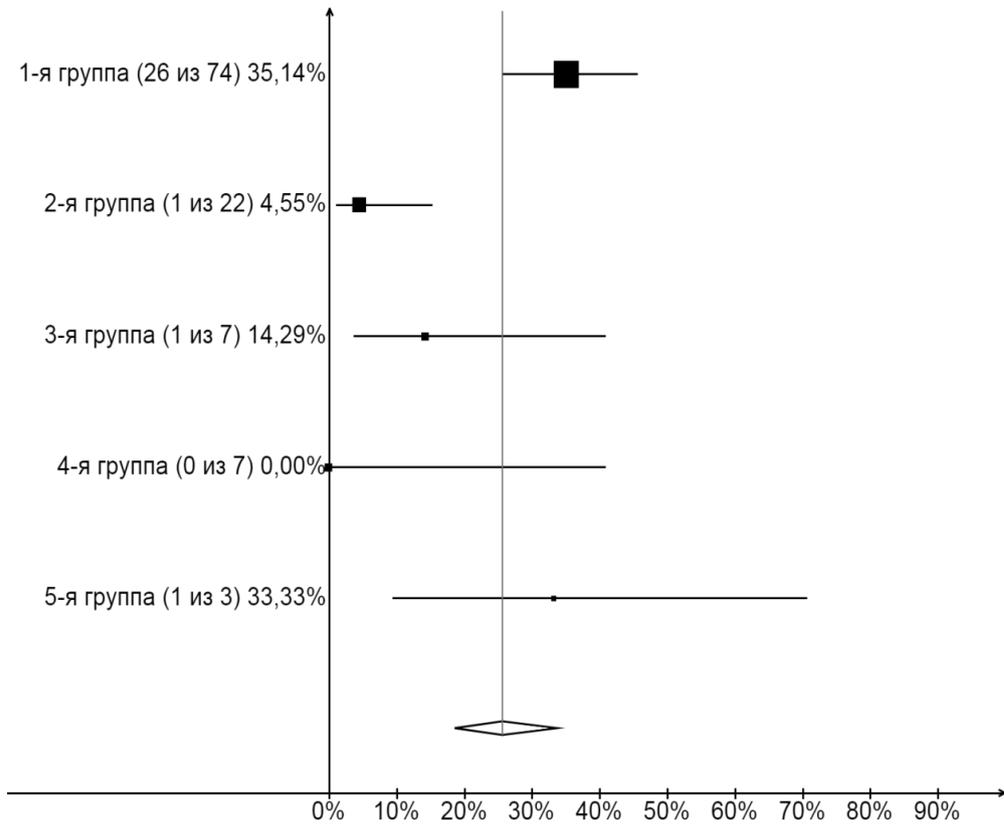


Рисунок 9. Распределение пациентов стадии 4АБ по группам сравнения.

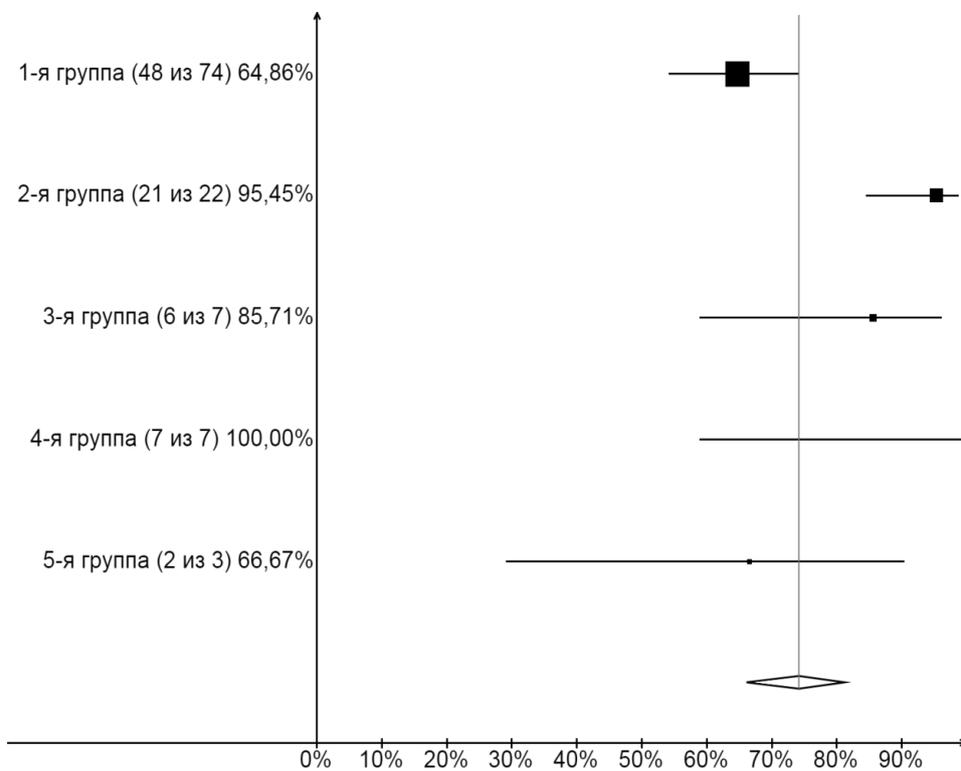


Рисунок 10. Распределение пациентов стадии 4В по группам сравнения.

Анализ данных таблицы 16 (приложение) показал, что у обследованных больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний преобладали такие жалобы как слабость, озноб, фебрильная лихорадка, снижение массы тела. Различия в сравниваемых группах статистически недостоверны, кроме степени ДН ($p=0,005$) и нарушении сна ($p=0,014$).

Из рисунка 11 видно, что дыхательная недостаточность выявлялась у 40,91% больных 2-й группы и у 28,57% больных 3-й группы.

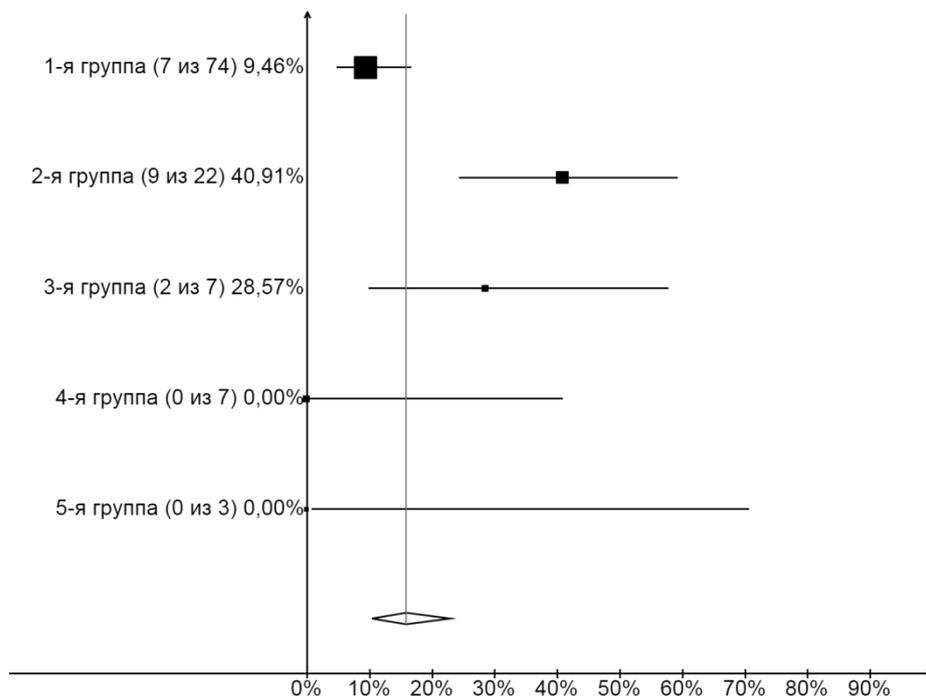


Рисунок 11. Частота дыхательной недостаточности у пациентов в группах сравнения.

Из рисунка 12 видно, что нарушение сна выявлялось у 33,33% больных 5-й группы, 28,57% больных 3-й группы, 18,18%- 2-й группы и 10,81% - 1-й группы.

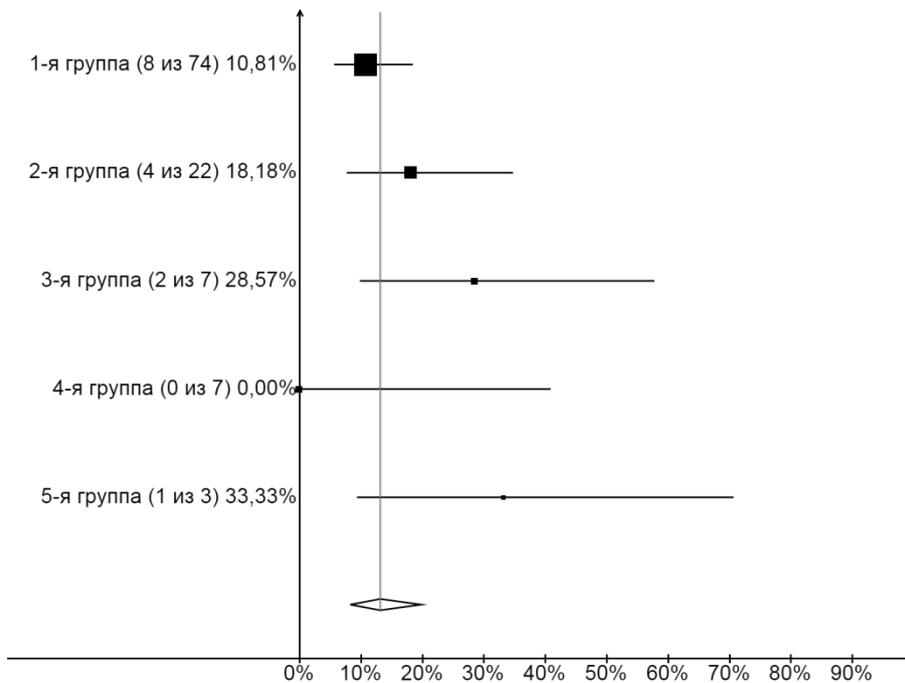


Рисунок 12. Частота нарушения сна в группах сравнения.

При этом статистически значимых связей между нарушением сна и дыхательной недостаточностью не выявлено ($p=0,233$).

Для определения достоверности различия применялись параметрические и непараметрические методы статистики из-за существенной некомпактности распределения ряда лабораторных показателей, а также небольшого количества больных в группах (в группах 3-5).

У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 исследуемых группах наиболее частыми сопутствующими клиническими диагнозами были: хронический вирусный гепатит С (до 100%), анемия (до 100%), хронический панкреатит (до 71,43%), а также хронический бронхит (до 57,14%). Реже отмечались плеврит (до 27,03%) и полинейропатия (до 18,18%), цирроз печени смешанной этиологии (до 17,91%), который осложнялся асцитом (до 5,41%). Различия в сравниваемых группах статистически недостоверны (таблица 17, приложение).

Среди оппортунистических заболеваний (таблица 18, приложение) у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее часто диагностировали орофарингеальный кандидоз (до 100%) и цитомегаловирусную инфекцию (до 100%). Кандидоз пищевода наблюдали у больных в разных группах от 71,43% до 17,81%. Герпесвирусную инфекцию (*Herpeszoster*, *Herpes simplex*), а так же ангулярный хейлит и кандидоз половых органов регистрировали значительно реже. Различия в сравниваемых группах статистически недостоверны.

Согласно анализу данных таблицы 19 установлено, что наиболее низкий уровень CD4+ лимфоцитов ($44,68 \pm 16,10$ кл/мкл) был во 2-й группе больных, тогда как в 3-й и 4-й группах данный показатель был равен $69,43 \pm 35,07$ кл/мкл и $58,0 \pm 38,71$ кл/мкл соответственно. У больных 5-й группы уровень CD4+ лимфоцитов был значительно выше $353,0 \pm 162,58$ кл/мкл, что не противоречит общепринятым данным о развитии туберкулеза при уровне CD4+ лимфоцитов от 350 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией [54]. Во всех сравниваемых группах уровень CD8+ лимфоцитов (кл/мкл) был в пределах референсных значений. ИРИ (CD4+/CD8+) в диапазоне - от 0,34 до 0,07. У больных во всех 5 исследуемых группах выявлена высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл), причем наиболее высокая была у больных из 3-й группы ($1291970,50 \pm 703042,61$ копий/мл) и 4-й группы ($1862145,29 \pm 756493,26$ копий/мл). Статистически значимых связей между показателями общего анализа крови, биохимическими показателями крови, данными иммунного статуса и ВН РНК ВИЧ, а так же показателями коагулограммы в группах сравнения не выявлено (таблица 19), (таблицы 20, 21, 22, приложение). Средние значения всех перечисленных показателей достоверно не различаются во всех 5 сравниваемых группах.

Статистические параметры иммунного статуса и ВН у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения.

Группы сравнения		CD4+лимфоциты (кл/мкл)*	CD8+лимфоциты (кл/мкл)	ИРИ(CD4+/CD8+)*	Вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл) *
1	N	68	66	66	66
	M	128,90	573,73	0,17	915 928,11
	m	20,39	52,74	0,02	218 996,62
2	N	22	22	22	20
	M	44,68	742,09	0,34	498 713,35
	m	16,10	187,94	0,32	195 865,37
3	N	7	7	7	6
	M	69,43	639,43	0,07	1 291 970,50
	m	35,07	120,45	0,05	703 042,61
4	N	6	6	6	7
	M	58,00	680,83	0,10	1 862 145,29
	m	38,71	285,70	0,06	756 493,26
5	N	3	3	3	2
	M	353,00	799,00	0,29	102 291,50
	m	162,58	28,43	0,26	102 271,50
Всего	N	106	104	104	101
	M	109,82	626,44	0,20	905 118,27
	m	15,26	54,57	0,07	163 839,61
p	Дисперсионный анализ	0,01	0,76	0,85	0,36
	Краскел-Уоллис	0,002	0,502	0,004	0,090

3.4 Клинические примеры

Пример 1

Больная Т., 1987 года рождения, состоит на учёте по поводу ВИЧ-инфекции с 2005 г., АРТ не получает. При поступлении жалобы на снижение зрения левого глаза, чувство покалывания в конечностях, быструю потерю массы тела, жидкий стул до 4–5 раз в сутки более 1 месяца, слабость, подъёмы температуры тела до 38°C, дискомфорт в животе. При обследовании на момент госпитализации: в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов – 16 кл/мкл (референсные значения 600–1900 кл/мкл), вирусная нагрузка РНК ВИЧ – 1 338 385 коп/мл; в гемограмме: гемоглобин – 93 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л.; в ПЦР ДНК ЦМВ (количество в клетках крови) – 1,9 Ig. Посев крови на стерильность – роста нет. Посев мочи на стерильность – роста нет. В анализах мочи, крови, кала на ВК МТБ не обнаружены. При инструментальном обследовании выявлено: Результаты КТ с контрастированием: выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфаденопатия с формированием конгломератов в забрюшинной области, умеренный перикардит с незначительным выпотом, асцит (рисунок 13). При колоноскопии органической патологии на осмотренных участках толстой кишки не выявлено. В стационаре больная получала антибиотики широкого спектра действия (ко-тримосказол 1920 мг – 4 раза в день, эритромицин 0,5 – 4 раза в день, цефтриаксон 1,0 в/м – 2 раза в день), ганцикловир 250 мг 2 раза в день в/в 21 день, начата АРТ (лопинавир+ритонавир 2 таблетки 2 раза в день, абакавир 1 таблетка 2 раза в день, ламивудин 1 таблетка 2 раза в день); эмпирически была назначена противотуберкулезная терапия (амикацин 1,0 в/м, ципрофлоксацин 400 мг – 2 р/д в/в, этамбутол 1,2 г per os, пипразинамид 1,5 per os, рифампицин 450 мг в/в). За время пребывания в стационаре в состоянии больной отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, улучшилось

общее самочувствие. Для исключения генерализованного туберкулеза была проведена лапароскопия с биопсией мезентериального лимфоузла. Больная консультирована фтизиатром, был рекомендован перевод в туберкулезную больницу для дальнейшего обследования и лечения, где диагноз ТБ был подтвержден.

Данный клинический пример демонстрирует, что у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний часто вовлекаются в туберкулезный воспалительный процесс органы лимфатической системы и ранняя диагностика ТБ может значительно улучшить качество жизни и дальнейший прогноз у этих пациентов.



Рисунок 13. КТ органов брюшной полости с контрастированием. Выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфаденопатия.

Пример 2

Больной К., 1981 года рождения, ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 г. На настоящий момент состоит на учете, получает АРТ (лопинавир+ритонавир по 2 таблетки 2 раза в день, ламивудин 1 таблетка 2 раза в день, диданозин 1 таблетка 1 раз в день). Впервые отметил ухудшение самочувствия с конца ноября 2011 г. в виде длительной лихорадки до 39–40°С ежедневно. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Множественные творожистые налеты на слизистой рта и ротоглотки. Увеличены паховые, переднешейные, заднешейные, надключичные, подключичные, внутрибрюшные лимфатические узлы. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18–20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 92 в мин, АД 110/70 мм рт. ст. Глотание и прохождение пищи по пищеводу болезненно. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см ниже края реберной дуги, мягкая, гладкая, безболезненная. Селезенка увеличена, поперечник 10–11 см, безболезненная. Физиологические отправления в норме. Менингеальных знаков нет. Пациенту была назначена массивная антимикробная терапия (ко-тримосказол 1920 мг 2 раза в сутки в/в, цефтриаксон 4 г в сутки в/м в течение 10 дней, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней, флуконазол в разовой дозе 200 мг, далее 150 мг в течение 7 дней), дезинтоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы). Спустя 5 дней на фоне проводимой терапии исчезли творожистые налеты в ротоглотке, однако, отмечалось прогрессирующее увеличение печени и селезенки, появились отеки нижних конечностей, асцит, которые полностью регрессировали в результате назначения фуросемида 20 мг в/м однократно в течение 14 дней. В анализах: гемоглобин– 81 г/л, СОЭ до 130 мм/ч, лейкоциты от 0,9 до $4,8 \times 10^9$ /л в динамике, СД4 – 29 кл/мкл (референсные значения 600-1900 кл/мкл), вирусная нагрузка ПЦР РНК ВИЧ – 2213 коп/мл.

В анализах мочи, крови, кала на ВК – КУМ не обнаружены. По данным рентгенографии ОГК при поступлении: диффузное усиление, обогащение легочного рисунка; левосторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония. При повторном рентгенологическом исследовании через 10 дней установлено увеличение площади и интенсивности инфильтративных изменений, в обоих легких картина двусторонней интерстициальной пневмонии; увеличение ВГЛУ, что было расценено как Rg-картина, соответствующая специфическому воспалительному процессу (ТБ-?) в верхней доле левого легкого. Рекомендована консультация фтизиатра и КТ органов грудной клетки. На КТ в легочной ткани с обеих сторон множественные полиморфные по размерам и форме воздушные полости, диффузное усиление легочного рисунка, одиночные рассеянные очаги. Проводилась дифференциальная диагностика между кистозной болезнью легких при терминальной стадии ВИЧ-инфекции и проявлениями гистиоцитоза. На КТ органов брюшной полости признаки спленомегалии, увеличение ВБЛУ (рисунок 14). Больной консультирован фтизиатром, высказано предположение о наличии у пациента диссеминированного туберкулеза легких и рекомендован перевод в специализированный стационар. Однако пациент отказался от прохождения дальнейшего обследования, но спустя 6 месяцев, в августе 2012 г. был госпитализирован в туберкулезную клиническую больницу с диагнозом: туберкулез множественной локализации. В январе 2013 г. произведена лапаротомия с санацией ВБЛУ. Диагноз туберкулез специальными лабораторными методами исследования подтвердить не удалось. С мая по август 2013 г. лечение в специализированном туберкулезном стационаре, диагноз к моменту выписки: микобактериоз множественной локализации с поражением верхней доли легкого, кишечника, ВБЛУ. С апреля 2014 г. пациент находился на амбулаторном лечении в центре СПИД и получал комплексную

терапию микобактериоза множественной локализации. В сентябре 2014 г. стал отмечать ухудшение самочувствия в виде повышение температуры тела до 37,6°C, вздутие и тянущие боли в животе, тошноту, периодическую рвоту, отеки нижних конечностей. Было проведено амбулаторное обследование: на КТ обнаружены признаки выраженной мезентериальной лимфаденопатии – конгломераты до 6–8 см (рис.). При обследовании в стационаре по лабораторным данным: гемоглобин – 98 г/л, лейкоциты - $4,3 \times 10^9$ /л, эритроциты - $3,5 \times 10^{12}$ /л, СД4-лимфоциты - 145 кл/мкл (референсные значения 600–1900 кл/мкл). В анализах мочи, крови, кала на ВК – кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. Пациенту проведена лапаротомия с биопсией мезентериального лимфатического узла. При гистологическом исследовании биоптата при окраске по Циль-Нильсену КУМ не обнаружены; при исследовании биоптата методом ПЦР ДНК МБТ, avium комплекс не выявлены. При повторном пересмотре препарата в МНПЦ БТ получено заключение: казеозно-гнойное расплавление ткани представлено клетками жировой клетчатки. Эмпирически пациенту была продолжена комплексная этиотропная терапия микобактериоза множественной локализации (рифабутин 150 мг 1 раз в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, этамбутол 1,2 г в сутки, левофлоксацин 500 мг в сутки) в течение 1 года, на фоне приема которой отмечалась выраженная положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации температуры тела, а по данным КТ – уменьшение размеров ВБЛУ. В настоящее время клинических и инструментальных данных за наличие и прогрессирование микобактериоза у данного пациента не отмечено, терапия отменена.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что комплексное клиничко-инструментальное обследование с учётом иммунного статуса пациента с ВИЧ-инфекцией даже при отрицательных результатах

специальных лабораторных анализов позволяет эмпирически поставить диагноз атипичного микобактериоза и назначить *ex-juvantibus* адекватную этиотропную терапию с положительным клиническим эффектом.



Рисунок 14. КТ органов брюшной полости с контрастированием. Выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфаденопатия.

Пример 3

У врача любой специальности при обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией фтизиатрическая настороженность должна быть приоритетной в диагностическом поиске, поскольку на фоне прогрессирования иммуносупрессии для больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний нередко поражение легких может быть обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулезом, пневмоцистозом, ЦМВИ и др.), о чем свидетельствует клинический пример No 3.

Больной С., 1974 года рождения, состоит на учёте по поводу ВИЧ-инфекции с 2006 г., АРТ не получает. При поступлении: ухудшение состояния в течение недели, жалобы на одышку при физической нагрузке, сухой кашель, боли в грудной клетке при кашле, субфебрильную лихорадку. При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Гиперемия и зернистость задней стенки глотки. Увеличены переднешейные, заднешейные, надключичные, подключичные, лимфатические узлы. В легких дыхание жесткое, ослаблено, хрипы не выслушиваются, ЧДД 20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 88 в мин, АД 105/70 мм рт. ст. Глотание и прохождение пищи по пищеводу свободное, безболезненное. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Менингеальных знаков нет. При обследовании на момент госпитализации: в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов – 12 кл/мкл (референсные значения 600–1900 кл/мкл), вирусная нагрузка РНК ВИЧ – 49520 коп/мл; в гемограмме: гемоглобин – 146 г/л, эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 57 мм/час; в ПЦР ДНК ЦМВ (количественное в клетках крови) – 1,01 Ig. Посев крови и мочи на стерильность – роста нет. В анализах мочи, крови, кала на ВК МТБ не обнаружены. В БАЛ: обнаружена ДНК Пневмоцисты. На рентгенограмме ОГК: интерстициальные изменения в легких (рисунок 15). По данным КТ ОГК: в обоих легких определяются субсегментарные группы мелких очажков, мелкие парасептальные очажки на фоне облаковидных участков уплотнения по типу матового стекла. В стационаре больной получал расширенную антимикробную терапию (ко-тримосказол 1920 мг – 4 раза в день, ганцикловир 250 мг 2 раза в день в/в 21 день), начата АРТ (лопинавир+ритонавир по 2 таблетки 2 раза в день, ламивудин 1 таблетка 2 раза в день, диданозин 1 таблетка 1 раз в день). Врачом-фтизиатром стационара профилактически назначена противотуберкулезная терапия (изониазид+пиразинамид по 1 таблетке 1 раз в день, рифабутин 1 таблетка 1 раз в день). За время пребывания в стационаре в состоянии больного отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела,

регресса одышки, кашля, болей за грудиной, улучшения общего самочувствия. По данным КТ ОГК в динамике: положительная динамика двусторонней пневмонии. Больной выписан на амбулаторное наблюдение в МГЦ СПИД с рекомендациями продолжить курс назначенной терапии по рекомендованной схеме.

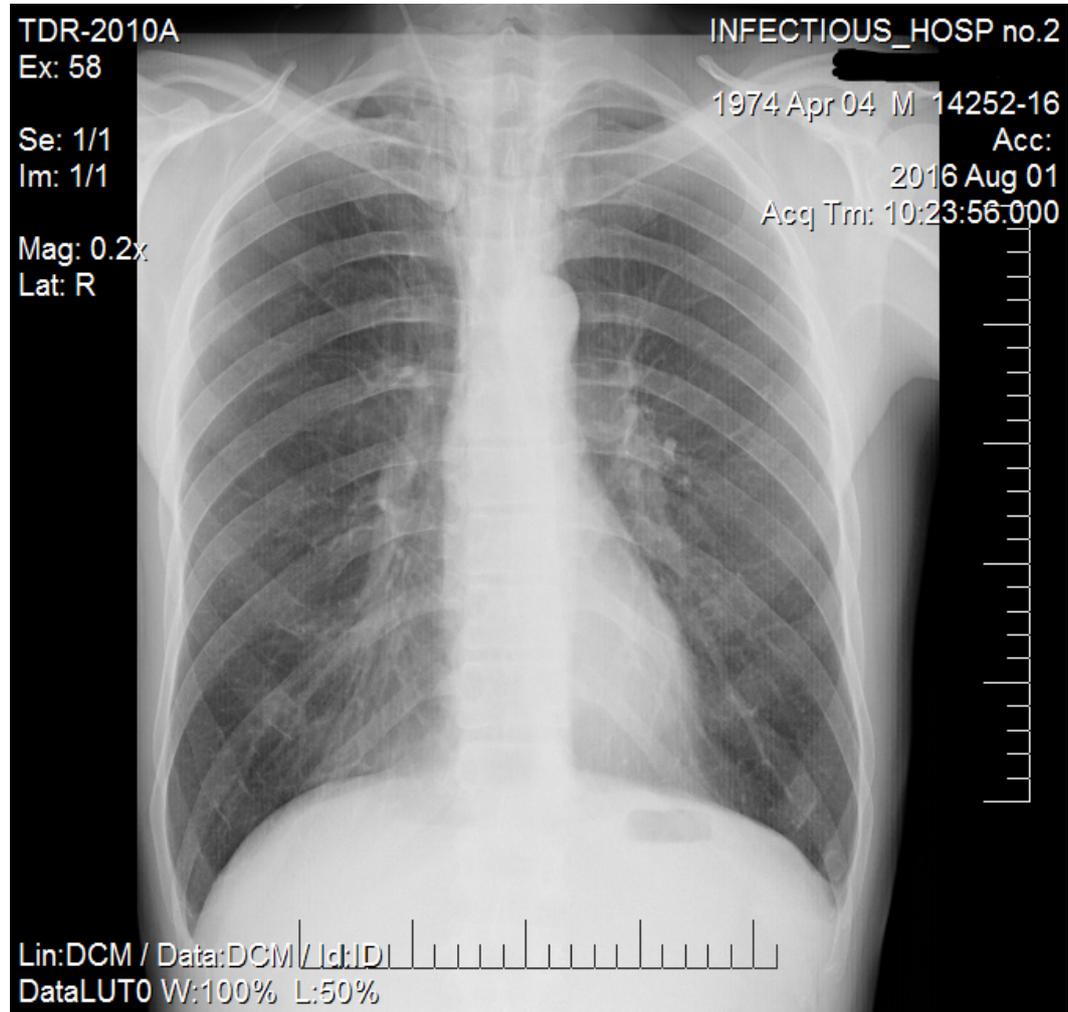


Рисунок 15. Рентгенография органов грудной клетки. Интерстициальные изменения в обоих легких.

Пример 4

Больной П., 1977 года рождения. ВИЧ-инфекции с 2010г, состоит на учёте в МГЦ СПИД, принимал АРТ, самостоятельно прекратил около года назад. При поступлении: с конца декабря беспокоят слабость, повышение температуры тела до субфебрильных значений, незначительная головная боль, При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы

бледные, чистые. На слизистой ротоглотки скудные творожистые наложения. Значительно увеличены шейные, подчелюстные, подмышечные (справа) лимфатические узлы. В легких дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие хрипы, ЧДД 20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 72 в мин, АД 120/80 мм рт. ст. Глотание и прохождение пищи по пищеводу свободное, безболезненное. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул кашицеобразный, до 3-5 раз в сутки, без видимых примесей. Менингеальных знаков нет. При обследовании на момент госпитализации: в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов – 62 кл/мкл (референсные значения 600–1900 кл/мкл), вирусная нагрузка РНК ВИЧ – 342396 коп/мл; в гемограмме: гемоглобин – 70 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 18×10^9 /л, СОЭ – 36 мм/час; в ПЦР ДНК ЦМВ (количественное в клетках крови) – 1,01 lg. Посев крови на стерильность – роста нет. Посев мочи на стерильность – роста нет. ПЦР ДНК ЦМВ (количественное в клетках крови) – не обнаружено. В анализах мочи, крови, кала на ВК МТБ не обнаружены. В анализе мокроты на ВК обнаружены КУМ более 10 в п/зр (3+). На рентгенограмме ОГК: в верхнесредних отделах правого легкого и в проекции всего левого легочного поля визуализируются зоны инфильтрации легочной ткани с нечеткими контурами и признаками очагов уплотнения, что может соответствовать специфическому воспалительному процессу (ТБ-?), осумкованный плеврит слева. Больной в стационаре консультирован врачом-фтизиатром, поставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада (МБТ+). Рекомендован перевод в туберкулезную больницу для дальнейшего обследования и лечения. До консультации фтизиатра в стационаре больной получал антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон 2,0 в/м – 2 раза в день, левофлоксацин 500 мг - 2 раза в день в/м, кларитромицин 500 мг - 2 раза в день в/м). За время пребывания в стационаре в состоянии больногоне отмечалось значимой динамики.

ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ, 4В в группах сравнения.

Основную группу составили пациенты с ТБ, из 113 больных у 87 (77%) больных ВИЧ-инфекцией диагностирован ТБ различной локализации: легочный ТБ – у 36 (41,4%) больных, ТБ множественной локализации, включая органы дыхания – у 45 (51,7%) и у 6 (6,9%) больных выявлен внелегочный ТБ (рисунок 16).

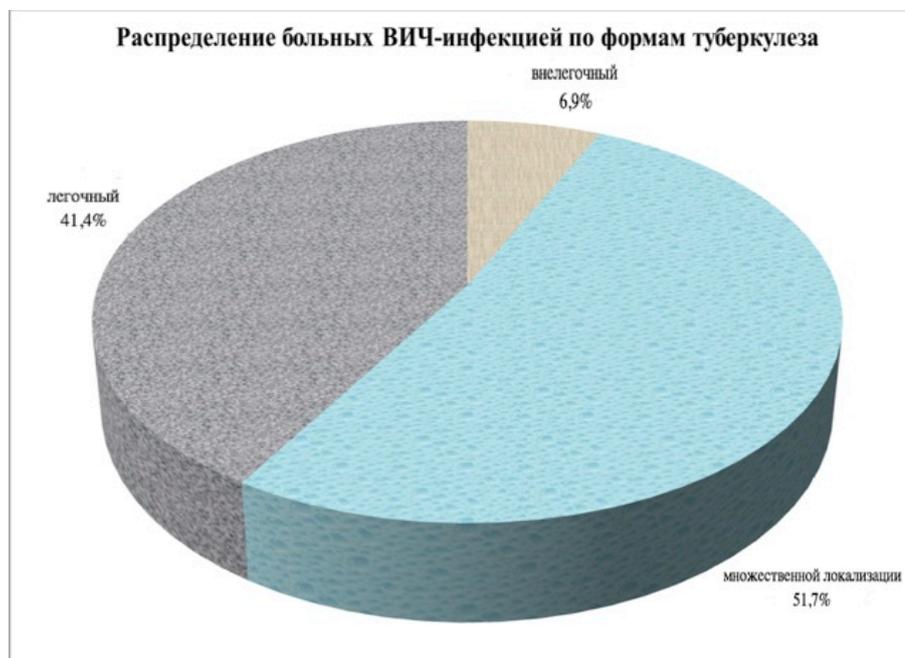


Рисунок 16. Распределение больных ВИЧ-инфекцией по формам ТБ.

ТБ с вовлечением легких выявлен у 71,68% (81) больных, ТБ внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) – у 32,74% (37) больных, ТБ внутрибрюшных лимфоузлов (ВБЛУ) – у 6 (5,31%), ТБ периферических лимфоузлов – у 8 (7,08%), ТБ плевры – у 4 (3,54%) пациентов, ТБ кишечника – у 6 (5,31%), ТБ мочеполовой системы – у 2 (1,77%), ТБ селезенки – у 4 (3,54%), ТБ печени – у 1 (0,88%) больного (рисунок 17). У 2 больных внелегочной ТБ протекал с пневмонией. В патологический процесс у одного

больного вовлекалось сразу нескольких систем, поэтому сумма частот превышает 100%.

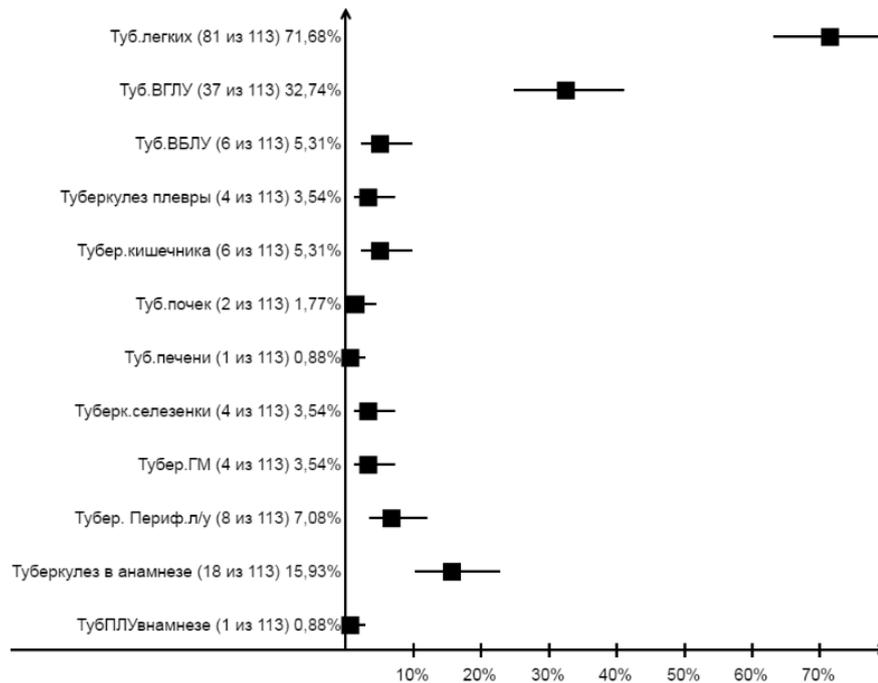


Рисунок 17. Распределение больных ВИЧ-инфекцией по локализации ТБ.

У 26 больных с лихорадкой и подозрением на ТБ диагноз не подтвердился. У 22 больных диагностирована пневмония различной этиологии: пневмоцистная пневмония выявлена у 6 (5,3%) больных, у 5 больных (4,4%) – манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) с поражением легких, у 6 (5,3%) больных - пневмония смешанной этиологии (ЦМВ+пневмоциста), у 1 (1%) пациента – пневмония смешанной этиологии (ЦМВ+грибковая), у 4 (3,5%) пациентов этиологический фактор пневмонии не установлен. У одного больного диагностирован НМБТ кишечника, у троих пациентов с ТБ в анамнезе при обследовании не выявлено данных за активность туберкулезного процесса.

Рентгенография ОГК проведена 111 пациентам (98,2%) и у 35 (32,1%) из них на рентгенограмме выявлены характерные для ТБ изменения. Двум больным рентгенография ОГК не проводилась, диагноз установлен посмертно. Методом КТ обследован 51 больной (45,1%) и у 31 (60,8%)

больного заподозрен ТБ; у 48 (42,5%) больных БАЛ исследован методом ПЦР и у 12 (26,6%) из них выявлена ДНК МБТ. КУМ выявлены в мокроте у 9 (10,7%) больных из 84, в моче – у 1 (1,8%) больного из 55 обследованных и у 3 (4,6%) из 65 обследованных обнаружена в кале; методом ПЦР ДНК МБТ обнаружена в ликворе у 1 (3,7%) пациента из 27 спунктированных. Восемью пациентам диагноз поставлен на основании патоморфологического исследования при биопсии лимфатических узлов (биопсию проводили 10 пациентам).

ЦМВ-инфекция диагностирована различными лабораторными исследованиями: в мокроте методом ПЦР у 7 (63,6%) больных из 11, у 6 (46,2%) из 11 больных ДНК CMV обнаружена в клетках крови, у 27 (62,8%) больных из 43 ДНК CMV выявлена в плазме крови и у 15 (31,3%) из 48 пациентов в БАЛ. Характерные для ЦМВИ изменения в легких на КТ были обнаружены у 3 (5,8%) из 51 обследованного. ДНК *Pneumocystis jirovecii* выделена у 19 (39,6%) из 48 больных в БАЛ методом ПЦР, дополнительно диагноз пневмоцистной пневмонии установлен у четырех пациентов по данным КТ.

В бактериологическом анализе мокроты среди всех обследованных больных у 27 (23,9%) больных выделена *Candida albicans*, у 3 (2,7%) - *Staphylococcus aureus*, у 7 (6,2%) – *Klebsiella pneumoniae*, у 4 (3,5%) - *Acinetobacter baumannii*, у 1 (0,9%) - *Pseudomonas aeruginosa*, у 2 (1,8%) – *Escherichiacoli*.

У 76 больных (67,3%) была выявлена лимфоаденопатия, причем у 24 (21,2%) выявлена периферическая лимфоаденопатия, у 20 (17,7%) – центральная лимфоаденопатия и у 32 (28,4%) – центральная и периферическая лимфоаденопатия.

Для детального анализа больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп. Основным принципом распределения больных по группам послужил

различный характер поражения органов дыхания. В первую группу были включены больные с ТБ органов дыхания и ТБ других органов – 74 (65,49%), во 2-ю группу вошли пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза - 22 (19,47%), 3 группа состояла из пациентов с микст-инфекцией - ТБ ОД и пневмония различной этиологии - 7(6,19%), 4 группу составили пациенты без патологии легких - 7(6,19%) и 5 группа - 3 (2,65%) пациента в анамнезе имели ТБ различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности заболевания на момент данного обследования. По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы.

После распределения пациентов по 5 группам сравнения мы провели сравнительный анализ частот данных комплексного лабораторно-инструментального обследования (таблица 23, приложение). Полученные показатели позволяют выявить наиболее информативные методы диагностики для каждой группы сравнения. Установлено, что в 1-й группе сравнения наиболее часто диагноз устанавливался на основании результатов КТ ОГК – у 18 больных из 74 (24,32%), при этом во 2-й группе сравнения совместное применение ПЦР и рентгенографии ОГК позволило установить диагноз у 4 (18,8%) больных из 22. Достоверные различия между 5 группами пациентов были получены для следующих данных: для метода КТ ($p=0,028$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови ($p=0,004$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме+рентгенография ОГК ($p=0,002$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме+рентгенография ОГК+КТ ($p=0,017$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови+ПЦР ДНК ЦМВ в БАЛ+КТ ($p<0,001$), грибы рода *Candida* в мокроте+КТ+клиническая картина ($p=0,004$), ПЦР ДНК *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ+КТ ($p=0,013$), КУМ в кале+клинико-анамнестические данные ($p=0,004$), ТБ в анамнезе ($p<0,001$), летальный исход в стационаре без вскрытия ($p=0,004$).

Проведен сравнительный анализ всех вариантов пар сравнения (таблица 24), рассчитана величина статистической значимости p и установлено, что различия достоверны с $p < 0,001$, кроме двух пар сравнения: больные 3-й группы с больными 5-й группы и больные 4-й группы с больными 5-й группы.

Таблица 24

Степень различия в частоте методов, использованных для постановки диагнозов, между группами сравнения.

Группа сравнения	Группа сравнения	$\chi_{n-1}^2/(n-1)$	p
1	2	2,653	<0,001
1	3	2,232	<0,001
1	4	1,733	<0,001
1	5	2,248	<0,001
2	3	1,660	<0,001
2	4	1,465	<0,001
2	5	1,923	<0,001
3	4	1,167	0,015
3	5	1,111	0,265
4	5	1,111	0,265

Помимо достоверности различий сравнивали и силу различий. Учитывая, что в некоторых группах диагноз был поставлен в результате комплексного обследования, то приведена средняя величина хи-квадрата – $\chi_{n-1}^2/(n-1)$, при статистически недостоверных различиях примерно равной единице. Проведен анализ выявления изменений в органах дыхания у ВИЧ-инфицированных больных инструментальными методами диагностики – рентгенография ОГК и КТ (таблица 25).

При анализе таблицы 25 установлено, что наиболее часто инструментальными методами обследования изменения выявлялись у больных 3-й и 5-й групп - 100,00%, во 2-й группе – в 95,45% случаев, в 1-й группе – в 91,89%.

Таблица 25

Частота выявления изменений в органах дыхания у больных инструментальными методами диагностики в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	6	68	74	91,89%	84,93%	96,11%	0,474
2	1	21	22	95,45%	84,56%	98,88%	0,381
3	0	7	7	100,00%	59,04%	99,64%	0,513
4	3	4	7	57,14%	29,04%	81,59%	0,015
5	0	3	3	100,00%	29,24%	99,16%	0,755
Всего	10	103	113				

*инструментальные методы диагностики включают в себя КТ и рентгенографию органов грудной клетки

Проведенный сравнительный анализ выявления этиологического фактора лабораторными методами показал (таблица 26), что с наибольшей частотой этиологический фактор определяли у 77,27% 2-ой группы и у 71,43% больных 3-ой группы($p=0,001$).

Учитывая, что данные обследования пациентов инструментальными и лабораторными методами не всегда являлись достаточно информативными, больным проводили биопсию лимфатических узлов по показаниям (таблица 27). Из таблицы 27 видно, что наиболее часто биопсию проводили у больных 4-ой группы (14,29%)и у больных 1-ой группы (8,11%) (таблица 27).

Учитывая, что данные обследования пациентов инструментальными и лабораторными методами не всегда являлись достаточно информативными, больным проводили биопсию лимфатических узлов по показаниям

(таблица 27). Из таблицы 27 видно, что наиболее часто биопсию проводили у больных 4-ой группы (14,29%) и у больных 1-ой группы (8,11%).

Таблица 26

Частота выявления этиологического фактора лабораторными методами диагностики в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	Всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	50	24	74	32,43%	23,19%	42,90%	<0,001
2	5	17	22	77,27%	59,72%	89,27%	0,001
Группы сравнения	нет	да	Всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
3	2	5	7	71,43%	42,13%	90,10%	0,136
4	3	4	7	57,14%	29,04%	81,59%	0,372
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,170
Всего	63	50	113				

Таблица 27

Частота постановки диагноза по результатам биопсии в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	68	6	74	8,11%	3,89%	15,07%	0,435
2	21	1	22	4,55%	1,12%	15,44%	0,514
3	7	0	7	0,00%	0,36%	40,96%	0,589
4	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,411
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,801
Всего	105	8	113				

Данные таблицы 28 показывают, что наиболее часто диагноз устанавливался на основании данных рентгенографии ОГК у больных из 3-й (28,57%) и 1-й (27,03%) групп.

Таблица 28

Информативность метода рентгенографии ОГК в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	54	20	74	27,03%	18,50%	37,16%	0,201
2	18	4	22	18,18%	7,82%	34,91%	0,347
3	5	2	7	28,57%	9,90%	57,87%	0,532
4	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,468
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,437
Всего	86	27	113				

Из таблицы 29 следует, что при помощи КТ наиболее часто изменения в легких выявлялись у пациентов 1-й группы и 5-й группы (35,14% и 33,33% соответственно). Различия достоверны ($p=0,001$).

Суммируя данные таблиц 28 и 29 видно, что несмотря на широкое применение метода рентгенографии ОГК, который входит в стандарт обследования больных ВИЧ-инфекцией, КТ ОГК является более информативной для диагностики поражения органов дыхания у данной группы больных.

При помощи ПЦР-диагностики наиболее часто диагноз подтверждался в 4-й группе больных - 28,57% случаев, в сравнении с другими группами (таблица 30).

Таблица 29

Информативность метода КТ в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	48	26	74	35,14%	25,60%	45,72%	0,001
2	21	1	22	4,55%	1,12%	15,44%	0,007
3	7	0	7	0,00%	0,36%	40,96%	0,117
4	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,423
5	2	1	3	33,33%	9,43%	70,76%	0,593
Всего	84	29	113				

Бактериоскопический метод обследования был наиболее информативным в 4-й группе больных - 14,29% случаев (таблица 31) и менее информативным в 5-й группе.

Таблица 30

Информативность метода ПЦР в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	71	3	74	4,05%	1,49%	9,42%	0,341
2	21	1	22	4,55%	1,12%	15,44%	0,669
3	7	0	7	0,00%	0,36%	40,96%	0,675
4	5	2	7	28,57%	9,90%	57,87%	0,044
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,848
Всего	107	6	113				

*ПЦР-диагностика включает в себя исследование БАЛ, крови, мочи, кала, мокроты, ликвора

Анализ таблиц 30 и 31 демонстрирует, что у больных ВИЧ-инфекцией ПЦР-диагностика более информативна в сравнении с бактериоскопическим методом. Однако у некоторых больных с положительным результатом бактериоскопического исследования мы наблюдали отрицательные результаты ПЦР.

Таблица 31

Информативность бактериоскопического метода в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	72	2	74	2,70%	0,84%	7,30%	0,727
2	22	0	22	0,00%	0,12%	15,44%	0,519
3	7	0	7	0,00%	0,36%	40,96%	0,824
4	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,176
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,922
Всего	110	3	113				

Таблица 32

Информативность совместного применения ПЦР-диагностики и инструментальных методов в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	65	9	74	12,16%	6,68%	20,20%	<0,001
2	6	16	22	72,73%	54,63%	86,14%	<0,001
3	3	4	7	57,14%	29,04%	81,59%	0,070
4	7	0	7	0,00%	0,36%	40,96%	0,117
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,407
Всего	84	29	113				

При применении ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования у 72,73% больных из 2-й группы сравнения диагноз был подтвержден достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у больных в других группах (таблица 32).

Установлено, что одновременное использование бактериоскопии, ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования было одинаково информативно у больных 3-й и 4-ой (14,29% соответственно) и 1-ой (13,51%) групп (таблица 33).

Таблица 33

Информативность совместного применения бактериоскопии и ПЦР-диагностики с инструментальными методами в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		p (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	64	10	74	13,51%	7,66%	21,84%	0,145
2	22	0	22	0,00%	0,12%	15,44%	0,064
3	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,555
4	6	1	7	14,29%	3,67%	40,96%	0,555
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,712
Всего	101	12	113				

В рамках диагностического поиска 48 пациентам проводилась бронхоскопия с забором БАЛ.

Исследование БАЛ методом ПЦР наиболее часто проводили у пациентов из 2-й группы, так в таблице 34 представлены данные выявления ДНК *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ у 85,71% больных ($p < 0,001$).

Как видно из таблицы 35, ДНК ЦМВ в БАЛ методом ПЦР в группах сравнения чаще всего определяли в 2-й группе - у 77,27% больных ($p < 0,001$), а так же в 4-й (85,71%) и 3-й (83,33%) группах, но различия были недостоверны ($p = 0,014$ и $0,034$ соответственно).

Таблица 34

Частота выявления ДНК *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ методом ПЦР в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	21	4	25	16,00%	6,83%	31,22%	0,001
2	2	12	14	85,71%	66,13%	95,34%	<0,001
3	4	1	5	20,00%	5,27%	52,18%	0,333
4	0	2	2	100,00%	15,81%	98,74%	0,152
5	2	0	2	0,00%	1,26%	84,19%	0,360
Всего	29	19	48				

Таблица 35

Частота выявления ДНК ЦМВ в БАЛ методом ПЦР в группах сравнения.

Группы сравнения	нет	да	всего	%	95% ДИ		р (данного варианта с суммой всех остальных)
					от	до	
1	53	13	66	19,70%	12,11%	29,61%	<0,001
2	5	17	22	77,27%	59,72%	89,27%	<0,001
3	1	5	6	83,33%	54,07%	95,67%	0,034
4	1	6	7	85,71%	59,04%	96,33%	0,014
5	3	0	3	0,00%	0,84%	70,76%	0,218
Всего	63	41	104				

При диагностическом поиске в рамках стандартов обследования [62] 27 больным с длительной лихорадкой проводилось исследование ликвора различными методами: ПЦР, бактериологический, бактериоскопический, биохимический. В результате обследования у 9 больных в ликворе обнаружили ДНК возбудителей: у больных 1-ой группы - ВЭБ (2 больных),

МБТ (1 больной) и криптококка (1 больной); у больных 2-ой группы - ВЭБ (1 больной), Варицелла Зостер (1 больной) и JC-вирус (1 больной); у больных 4-ой группы -ВЭБ+криптококка (1 больной) и ЦМВ (1 больной). При проведении сравнительного анализа полученные различия в исследуемых группах были недостоверны ($p=0,287$).

4.2 Анализ особенностей течения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ, 4В в группах сравнения

На фоне прогрессирования иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией клинические проявления заболеваний приобретают атипичный характер и утрачиваются специфические изменения лабораторно-инструментальных данных, что требует проведения расширенного дифференциально-диагностического поиска.

Таблицы 36 и 37 демонстрируют характерные признаки изменений в органах дыхания, выявляемые при проведении больным ВИЧ-инфекцией рентгенографии и КТ ОГК.

У 100% больных из 3-й группы выявлены признаки пневмонии на фоне туберкулезного процесса и диагностирован ТБ врачом-фтизиатром на основании данных комплексного обследования при отсутствии рентгенологических признаков. Признаки пневмонии на рентгенограмме были выявлены у 77,27% больных 2-ой группы. Признаки специфического процесса (ТБ?) на рентгенограмме выявлялись у больных из 1-ой группы сравнения только в 41,1% случаев ($p<0,001$) и на снимках КТ у 24 человек из 74 (32,4%).

При дальнейшем анализе при сравнении числовых показателей в группах мы использовали методы параметрической (дисперсионный анализ) и непараметрической статистики (критерий Краскела-Уоллиса), так как некоторые сравнения из-за недостаточности объема наблюдений или некомпактности распределения методами параметрической статистики

проводить было некорректно. Для поиска связи между числовыми показателями использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 36

Частота изменений в ткани легких, выявляемые при рентгенографии ОГК в группах сравнения.

Изменения	1-я группа (N=74)		2-я группа (N=22)		3-я группа (N=7)		4-я группа (N=7)		5-я группа (N=3)		Всего	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Изменения не выявлены	15	20,55%	4	18,18%	0	0,00%	5	71,43%	2	66,67%	26	23,42%
Признаки пневмонии	22	30,14%	17	77,27%	7	100%	0	0,00%	0	0,00%	46	41,44%
Признаки специфического процесса (ТБ?)	30	41,10%	1	4,55%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	31	27,93%
Признаки микст поражения (ТБ? и пневмония)	2	2,74%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	33,33%	3	2,70%
Плеврит	3	4,11%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	3	2,70%
Интерстициальные изменения	1	1,37%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,90%
Выраженное увеличение ВГЛУ	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	16,67%	0	0,00%	1	0,90%
Всего	73		22		7		6		3		111	

Величина коэффициента эксцесса показывает степень применимости методов параметрической статистики для описания и сравнения распределений. Когда коэффициент эксцесса большой (порядка 10 и более) следует обращать внимание не на среднее значение, а на медиану - Me.

Частота изменений в ткани легких, выявляемые при КТ ОГК в группах сравнения.

Изменения	1-я группа (N=74)	2-я группа (N=22)	3-я группа (N=7)	4-я группа (N=7)	5-я группа (N=3)	Всего
Признаки специфического процесса (ТБ?)	24	4	1	1	1	31
Признаки специфического процесса (ТБ?) и пневмония	6	1	2	0	0	9
Признаки вирусной пневмонии	0	1	0	0	0	1
Признаки пневмонии	0	2	0	0	0	2
Признаки ЦМВ и пневмоцистной пневмонии	0	1	0	0	0	1
Признаки пневмонии смешанного генеза ЦМВ пневмоцистной и бактериальной	0	1	0	0	0	1
Лимфоаденопатия генерализованная	2	0	0	0	0	2
Признаки ЦМВ и бактериальной пневмонии	0	0	1	0	0	1
Плеврит	1	0	0	0	0	1
Всего	33	12	4	1	1	51

Получены высокодостоверные различия ($p < 0,001$) в показателях переменной «длительность пребывания в стационаре (койко-день)», а также достоверные различия ($p = 0,023$) в значении переменной «диагноз поставлен на день госпитализации». У больных 2-ой и 4-ой групп сравнения средние значения длительности госпитализации были больше, чем в других группах сравнения (таблица 38).

Распределение показателей в группах сравнения.

Группы сравнения	Параметр	Возраст	Госпитализация (день болезни)	Длительность пребывания в стационаре (дни)	Длительность наблюдения с момента выявления ВИЧ-инфекции (года)	Диагноз поставлен на день госпитализации (дни)
1-я группа (N=74)	M	36,16	26,92	11,72	7,84	10,61
	m	0,656	4,468	1,035	0,645	0,949
	σ	5,647	38,175	8,901	5,552	8,055
	Me	36	14	9	8	8
	Min	26	1	1	0	1
	Max	53	240	39	19	38
2-я группа (N=22)	M	36,59	35,48	30,73	5,86	9,09
	m	1,611	16,97	2,891	1,066	1,814
	σ	7,557	77,767	13,562	4,998	8,507
	Me	35	10	33,5	5,5	7,5
	Min	26	1	8	0	1
	Max	56	365	57	15	29
3-я группа (N=7)	M	38,86	17	24,14	5,43	20
	m	1,933	5,296	2,89	2,277	2,469
	σ	5,113	14,012	7,647	6,024	6,532
	Me	37	14	26	3	19
	Min	33	3	16	1	10
	Max	46	42	38	16	27
4-я группа (N=7)	M	38,43	18,71	21,43	7,57	14,57
	m	3,884	5,027	5,94	2,213	6,604
	σ	10,277	13,301	15,715	5,855	17,472
	Me	38	14	16	6	8
	Min	24	3	8	1	4
	Max	57	36	53	15	53
5-я группа (N=3)	M	38,33	12	8,67	11,67	6,33
	m	2,333	6,245	2,906	2,404	3,93
	σ	4,041	10,817	5,033	4,163	6,807
	Me	39	15	8	13	4

Группы	Параметр	Воз-	Госпита	Длитель	Длитель-	Диагноз
	Min	34	0	4	7	1
	Max	42	21	14	15	14
Всего (N=113)	M	36,61	26,99	16,71	7,39	11,04
	m	0,592	4,356	1,207	0,517	0,864
	σ	6,291	45,897	12,829	5,494	9,105
	Me	36	14	13	7	8
	Min	24	0	1	0	1
	Max	57	365	57	19	53
	К. эксцесса	1,063	31,096	0,332	-1,339	3,661
	К.асимметрии	0,796	5,077	1,028	0,252	1,621
	Среднего	0,728	0,815	<0,001	0,3	0,041
	Распределений	0,658	0,933	<0,001	0,286	0,023
	Медиан	0,71	0,55	<0,001	0,553	0,083
Достоверность различий	Среднего	0,728	0,815	<0,001	0,3	0,041
	Распределений	0,658	0,933	<0,001	0,286	0,023
	Медиан	0,71	0,55	<0,001	0,553	0,083

Из таблицы 39 следует, что средние величины гемоглобина, лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, ЩФ, АСТ, ГГТ, общего белка, альбумина крови, общего билирубина, прямого билирубина, глюкозы крови, мочевины крови, ПТИ, фибриногена, в динамике достоверно не изменялись; СОЭ (от 41,67 до 67,79), АЛТ (от 40,08 до 50,48), холестерина (от 3,27 до 4,60), амилазы (от 78,54 до 90,36) – в среднем достоверно повысились; эритроцитов (от 3,97 до 3,41), лейкоцитов (от 8,13 до 5,37), тромбоцитов (от 278,99 до 240,48) – снизились.

Таблица 39

Сравнение величины лабораторных показателей в динамике.

Показатель	N	M ₁	M ₂	σ_1	σ_2	p ₁	p ₂
Гемоглобин	73	106,16	101,99	27,05	21,09	0,114	0
Эритроциты	71	3,97	3,41	1,23	1,11	0,006	0,827
Лейкоциты	72	8,13	5,37	5,33	5,22	0	0
Тромбоциты	71	278,99	240,48	140,95	115,25	0,004	0
Лимфоциты	36	18,04	22,54	11,05	12,37	0,076	0,218

Показатель	N	M ₁	M ₂	σ_1	σ_2	p ₁	p ₂
Моноциты	37	7,08	8,09	5,01	4,83	0,403	0,617
С/я нейтрофилы	27	62,90	61,61	23,05	15,47	0,82	0,626
Эозинофилы	12	3,17	9,83	3,13	11,35	0,07	0,786
СОЭ	24	41,67	67,79	29,06	34,82	0,011	0,812
АЛТ	69	40,08	50,48	50,81	67,51	0,049	0
АСТ	69	66,87	62,38	94,83	77,21	0,515	0
ЩФ	53	152,45	171,80	165,22	205,60	0,315	0
ГГТ	46	136,33	144,88	182,47	165,72	0,551	0
Общий белок	69	72,74	71,90	10,77	10,41	0,409	0
Альбумин крови	9	34,44	32,89	5,53	6,60	0,071	0
Общий билирубин	64	17,09	21,16	31,93	53,32	0,559	0,065
Прямой билирубин	21	22,42	22,69	50,82	49,80	0,84	0
Холестерин	18	3,27	4,60	1,56	2,31	0,003	0,001
Сывороточное железо	2	2,5	4,50	2,12	2,12		
Глюкоза крови	63	5,30	5,10	1,77	2,49	0,504	0,001
Амилаза крови	44	78,54	90,36	52,54	42,39	0,044	0
Мочевина крови	64	7,23	6,52	7,93	5,25	0,416	0
ПТИ	45	81,84	82,87	15,58	15,73	0,604	0
Фибриноген	27	6,40	6,14	3,38	10,12	0,888	0,073

N – число больных, у которых данный показатель измерялся 2 раза, при госпитализации и при выписке, M₁ – среднее арифметическое значение показателя при госпитализации, M₂ – среднее арифметическое значение показателя при выписке, σ_1 – среднее квадратичное отклонение при госпитализации, σ_2 – при выписке, p₁ – достоверность различия средних, полученное при помощи критерия Стьюдента для связанных выборок, p₂ – достоверность отличия коэффициента корреляции значений при госпитализации и при выписке от 0. Из рисунка 18 следует, что нет достоверных различий в показателях уровня гемоглобина у пациентов на момент госпитализации и на момент выписки из стационара, при этом имеется достаточно сильная положительная связь между уровнем гемоглобина на момент госпитализации и выписки.

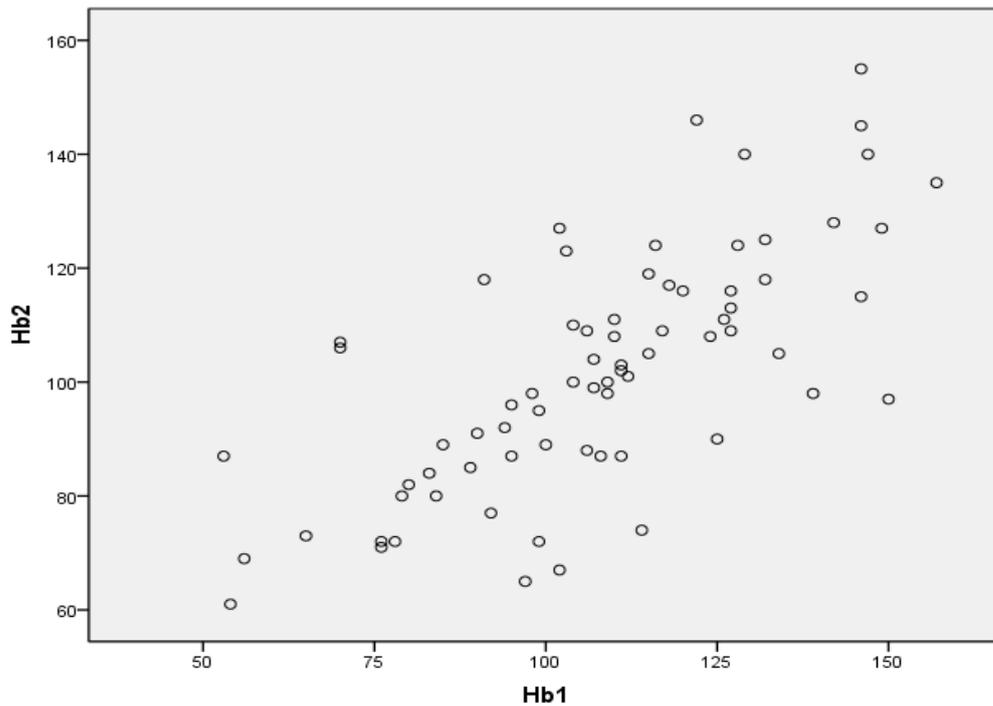


Рисунок 18. Совместное распределение уровня гемоглобина (Hb) пациентов на момент госпитализации и выписки.

Для оценки факторов риска летального исхода мы провели ретроспективный анализ летальных случаев у изученных нами 113 больных ВИЧ-инфекцией и рассчитали многофакторные модели вероятности летальности.

113 больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от исхода были распределены на три группы: выписаны или переведены в специализированную клинику - 80,53% больных, летальный исход развился у 19,46%, из них 11,50% умерли в стационаре, вне стационара после выписки умерли 7,96% пациентов (рисунок 19).

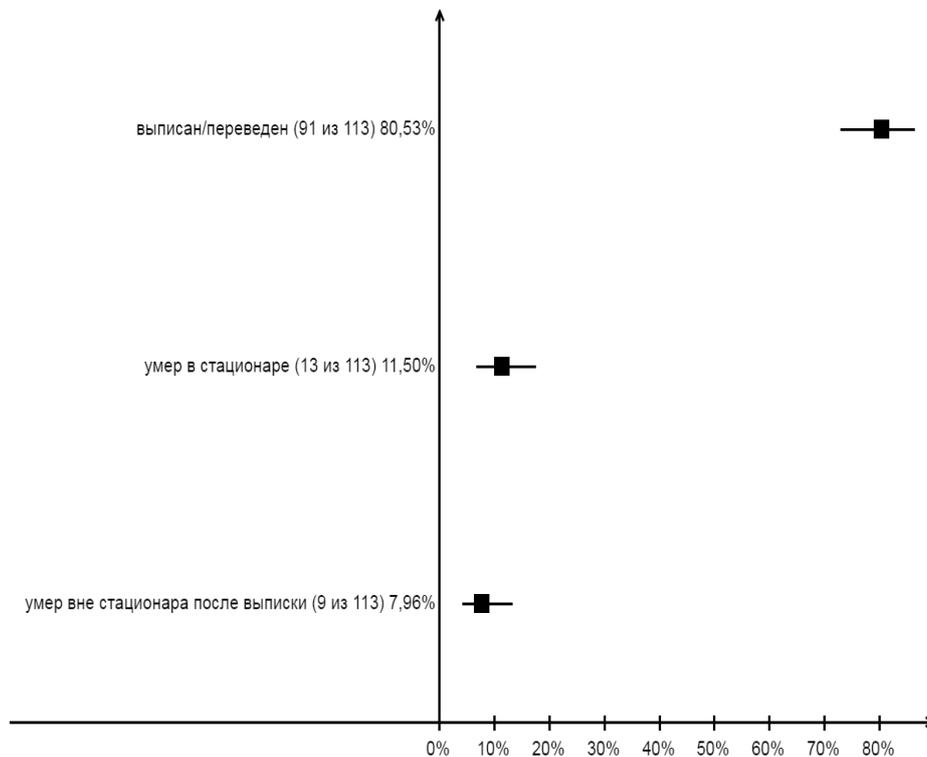


Рисунок 19. Распределение больных по исходам пребывания в стационаре.

Установлено, что 100% больных из 5-ой группы были выписаны из стационара на амбулаторное наблюдение специалистов центра СПИД; 85,7% больных 3-ей группы и 90,5% (67 из 74) пациентов из 1-ой группы для дальнейшего обследования были переведены в противотуберкулезную больницу (таблица 40).

Таблица 40

Распределение больных по исходам пребывания в стационаре в группах сравнения.

Исход		Выписан/ переведен	Летальный исход в стационаре	Летальный исход после выписки/перевода
1-я группа	N=74	62 (83,8%)	7 (9,4%)	5 (6,8%)
2-я группа	N=22	15 (68,2%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)
3-я группа	N=7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)
4-я группа	N=7	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)

Исход		Выписан/ переведен	Летальный исход в стационаре	Летальный исход после выписки/перевода
5-я группа	N=3	3 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всего	N=113	91 (80,5%)	13 (11,5%)	9 (8,0%)

Анализируя исходы пребывания больных в стационаре, мы выявили достоверно связанные с ними факторы: жалобы на боль в грудной клетке при дыхании предъявляли 66,7% ($p=0,004$) больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода, а у пациентов с летальным исходом в стационаре была достоверно ускорена СОЭ ($p=0,019$) (таблицы 41, 42 (приложение), 43).

Таблица 41

Диагностические значимые факторы неблагоприятного исхода.

Факторы		Туберкулез плевры	боль в грудной клетке при дыхании	БАЛ ПЦР ДНК CMV
Выписан/переведен	есть/всего	2/91	27/91	11/38
	%	2,2%	29,7%	28,9%
Летальный исход в стационаре	есть/всего	2/13	0/13	3/3
	%	15,4%	0,0%	100,0%
Летальный исход после выписки/перевода	есть/всего	0/9	6/9	1/7
	%	0,0%	66,7%	14,3%
p		0,046	0,004	0,022

Из 113 обследованных больных у 105 больных определяли уровень СОЭ на момент поступления в стационар. В группе больных «выписан/переведен» средняя величина СОЭ на момент поступления в стационар составила $M=49,42 \pm 4,00$ ($Me=36$); в группе «летальный исход в стационаре» - $77 \pm 1,99$ ($Me=60$); в группе «летальный исход после выписки/перевода» - $30 \pm 7,68$ ($Me=25$). Различия средней величины СОЭ

(дисперсионный анализ, $p=0,019$) и распределения величины СОЭ (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,015$) достоверны (таблица 43, рисунок 20).

Таблица 43

Распределение величины СОЭ у больных на момент поступления в зависимости от исхода пребывания в стационаре.

Исход	Величина СОЭ				Всего
	<20	20-40	40-80	>=80	
выписан/переведен	21	23	25	17	86
летальный исход в стационаре	0	2	5	4	11
летальный исход после выписки/перевода	3	2	3	0	8
Всего	24	27	33	21	105

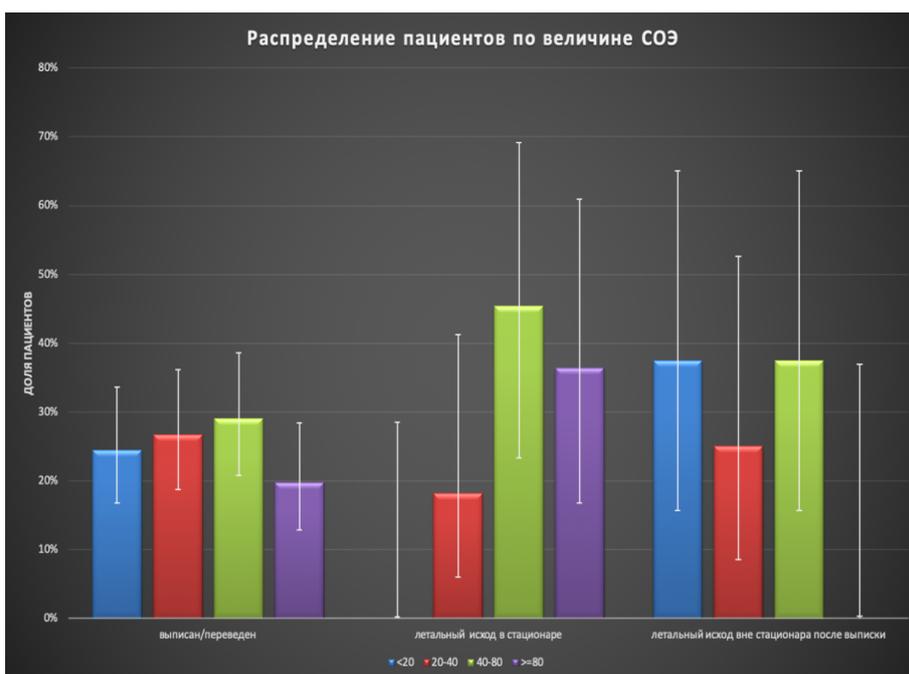


Рисунок 20. Распределение величины СОЭ у больных на момент поступления в зависимости от исхода пребывания в стационаре.

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в характеристиках пациентов с летальным исходом (22 человека) с пациентами с исходом «выписан/переведен» (91 пациент).

Данные анамнеза и исследований пациентов были разделены на группы. Для оценки характера и уровня связей показателей с группами

сравнения и исходами пребывания больных в стационаре мы использовали кластерный анализ «K-средние». В ходе этого анализа все пациенты делятся на несколько подгрупп, при этом подгруппы выделяются таким образом, чтобы выделенные подгруппы были максимально однородны, т.е. состояли из похожих пациентов по клинико-лабораторным характеристикам.

При анализе выявлены три технические проблемы:

1. Распределение некоторых показателей было некомпактным, значения показателей превышали или были значительно ниже нормальных значений.

2. Средние значения и среднеквадратичные отклонения некоторых показателей сильно отличались друг от друга, тогда как при кластеризации по методу K-средних вклад переменной зависит от величины среднеквадратичного отклонения.

3. Некоторые данные были представлены не у всех пациентов, тогда как кластеризация возможна лишь по объектам с полным набором данных.

Для решения этих трех технических проблем исходные значения показателей были нормализованы, то есть проранжированы так, чтобы полученные распределения были максимально близки к нормальному распределению с нулевым средним и единичным среднеквадратичным отклонением, после чего пропущенные значения были заменены на нулевые (таблицы 45-55, приложение). Для каждой группы переменных был проведен кластерный анализ с делением пациентов на 2 и 5 групп и было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения (таблица 44).

Совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения.

Группа переменных	Число переменных х	Число кластеро в	df	хи- квадра т	р
Терапия и ее характер	5	2	3	3,588	0,309
		5	1 2	10,52	0,581
Анамнез	8	2	3	3,145	0,37
		5	1 2	8,721	0,727
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	3	0,494	0,921
		5	1 2	11,44	0,492
Клинические проявления и осложнения	59	2	3	0,492	0,921
		5	1 2	23,07	0,027
Количественныелaborаторны е показатели	25	2	3	10,635	0,014
		5	1 2	14,835	0,251
Количественные и качественные лабораторные показатели	62	2	3	2,901	0,407
		5	1 2	10,125	0,605
Иммунный статус и ВН	7	2	3	2,628	0,453
		5	1 2	21,548	0,043
Рентгенография ОГК	2	2	3	0,426	0,808
		5	1 2	33,852	<0,001
Клинико-анамнестические данные		2	3	0,492	0,921
	27	5	1 2	11,44	0,462

В этой и двух следующих таблицах первая колонка – группа переменных, по которым проводится кластеризация. Для каждой группы переменных были определены следующие показатели: терапия и ее характер, включающее 5 переменных: бисептол, цимевен, комбинация антибактериальных препаратов, ППТ, иммунопрепараты; анамнез (8 переменных): пол, возраст, стадия ВИЧ-инфекции, госпитализация на день болезни, длительность пребывания в стационаре, длительность ВИЧ-инфекции, наркотическая зависимость, прием АРТ; сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции (27 переменных): ХВГС, ХВГВ, ХВГД, сепсис, атипичный микобактериоз различной локализации, В-лимфома, бактериальный эндокардит, недостаточность трикуспидального клапана, перикардит, энцефалит различной этиологии, полинейропатия, гидроторакс, пневмоторакс, цирроз печени, анемия различной степени тяжести, хронический панкреатит, хронический бронхит, псориаз, пиелонефрит, асцит, плеврит, себорейный дерматит, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, ЦМВИ, Herpes Zoster клинически, Herpes simplex клинически; клинические проявления и осложнения (59): боль в грудной клетке при дыхании, слабость, потливость, озноб, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, снижение аппетита, жжение в пищеводе (боль при глотании), субфебрильная лихорадка, фебрильная лихорадка, одышка при физической нагрузке, одышка в покое, непродуктивный кашель, продуктивный кашель, снижение массы тела менее 10%, снижение массы тела более 10%, запор, кашицеобразный стул, ДН 1 степени, ДН 2 степени, ДН 3 степени, лимфаденопатия периф.ЛУ, лимфаденопатия центр. и периф.ЛУ, нарушение сна: плохое засыпание, нарушение сна: кошмарное сновидение, нарушение сна: бессонница, отеки лица, отеки нижних конечностей, сыпь на лице, сыпь на теле, сыпь на конечностях, боли в конечностях, боли в паховой области, зуд тела, желтушный синдром,

геморрагический синдром, снижение памяти, шаткость походки, рези внизу живота, рези при мочеиспускании, дискомфорт в животе, боли в пояснице, осиплость голоса, дисфония, заеды на губах, нарушение диуреза, ухудшение зрения, мелькание мушек перед глазами, боль в горле, икота, ЖКК, ДВС, ОПЭ, ОПН, ОППН, ОНГМ, ОСЛН; количественные лабораторные показатели (25 переменных): гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, сегментоядерные нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, СОЭ, ПТИ, фибриноген, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, амилаза крови, мочевины, креатинин крови, глюкоза крови, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, холестерин; количественные и качественные лабораторные показатели (62 переменные): изменения в ликворе, белок повышен в ликворе, глюкоза снижена в ликворе, нейтрофилы в ликворе, лимфоциты в ликворе, эритроциты в ликворе, посев СМЖ 1, посев СМЖ 2, исследование ликвора методом ПЦР, посев крови 1, *Staph.aureus* в посевах крови, посев крови 2, посев мочи 1, посев мочи 2, микробиологическое исследование кала 1, микробиологическое исследование кала 2, *Candida* в кале, *Candida* в посевах мокроты, *Candidaalbicans* ПЦР в мокроте, ДНК *Pneumocystajirovecii* в мокроте, *Staph.aureus* в мокроте, *Clebs.pneumonia* в мокроте, *Acc.baumanii* в мокроте, *Kl.pneumonia* в БАЛ, *Enter.faecalis* в мокроте, *E.coli* в БАЛ, БАЛ на ВК1, БАЛ на ВК2, БАЛ на ВК3, мокрота на ВК1, мокрота на ВК2, мокрота на ВК3, RW, ОАМ, кал на ВК1, кал на ВК2, кал на ВК3, кал на НТМБТ, моча на ВК1, моча на ВК2, моча на ВК3, СМЖ на ВК1, СМЖ на ВК2, СМЖ на ВК3, антитела к ЦМВ в крови, антитела к ВЭБ в крови, антитела к ВПГ1,2 типа в крови, антитела к хламидиям в крови, ПЦР ДНК ЦМВ в клетках крови, ПЦР ДНК ЦМВ в плазме крови, БАЛ ПЦР ДНК МБТ, БАЛ ПЦР ДНК *Pneumocystajirovecii*, БАЛ ПЦР ДНК *Chlamidia pneumonia*, БАЛ ПЦР ДНК *Mycoplasma pneumonia*, БАЛ ПЦР ДНК *Klebsiella pneumonia*, БАЛ ПЦР ДНК *Candida*

albicans, БАЛ ПЦР ДНК CMV, БАЛ ПЦР ДНК ВЭБ, БАЛ ПЦР ДНК ВПГ1,2типа, БАЛ ПЦР ДНК ВГЧ VIтипа, ПЦР исследование плевральной жидкости, посев плевральной жидкости на флору; иммунный статус и ВН (7 переменных): CD4-лимфоциты (клетки), CD4-лимфоциты (%), CD8-лимфоциты (клетки), CD8-лимфоциты (%), ИРИ, ВН1, ВН2; рентгенография ОГК (2 переменные): рентгенография ОГК 1, рентгенография ОГК 2; клиничко-anamнестические данные (27 переменных): госпитализация на какой день болезни, длительность ВИЧ-инфекции, наркотическая зависимость, прием АРТ, боль в грудной клетке при дыхании, слабость, потливость, озноб, головная боль, головокружение, снижение аппетита, жжение в пищеводе (боль при глотании), субфебрильная лихорадка, фебрильная лихорадка, кашель, одышка, снижение массы тела менее 10%, снижение массы тела более 10%, жидкий стул, себорейный дерматит, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, ЦМВИ, пневмонии в анамнезе, туберкулез в анамнезе, Herpes Zoster в анамнезе, Herpes simplex в анамнезе. Вторая колонка – число переменных в группе, третья – число кластеров (2 и 5), четвертая (df) – число степеней свободы в таблице совместного распределения, пятая – величина «хи-квадрат», рассчитанная для таблицы совместного распределения, шестая (p)– достоверность связи между делением по кластерам и исходам.

В результате анализа мы выявили статистически достоверные связи кластеров с группами сравнения (5 групп) и группами переменных: клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, иммунный статус и ВН, результаты рентгенологического исследования ОГК. Полученные данные демонстрируют, что у больных ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина заболеваний утрачивает свою специфичность. При этом

рентгенография ОГК остается информативной как стандартный метод обследования больных ВИЧ-инфекцией (таблица 45).

Таблица 45

Совместное распределения исхода пребывания больных в стационаре и номера кластера с делением на 2 и 5 кластеров при кластеризации по разным группам переменных.

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	хи-квадрат	p
Терапия и ее характер	5	2	4	0,863	0,583
		5		1,148	0,887
Анамнез	8	2	8	0,947	0,582
		5		2,293	0,682
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	27	0,582	0,736
		5		4,533	0,339
Клинические проявления и осложнения	59	2	59	0,562	0,736
		5		2,179	0,703
Количественные лабораторные показатели	25	2	25	0,601	0,399
		5		1,677	0,795
Количественные и качественные лабораторные показатели	62	2	62	0,912	0,56
		5		2,529	0,639
Иммунный статус и ВН	7	2	7	0,182	0,435
		5		4,253	0,373
Рентгенография ОГК	2	2	2	0,285	0,506
		5		8,658	0,07
Клинико-anamнестические данные	27	2	27	0,562	0,736
		5		4,533	0,339

При сравнении данных таблиц 45 и 46 получено, что после объединения всех больных с летальным исходом (летальный исход в стационаре/летальный исход вне стационара после выписки) в одну группу связи с характеристиками становятся слабее.

Совместное распределение групп сравнения и номера кластера с делением на 2 и 5 кластеров при кластеризации по разным группам переменных.

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	хи-квадрат	p
Терапия и ее характер	4	2	4	19,949	0,001
		5	16	47,542	<0,001
Анамнез	8	2	4	13,097	0,011
		5	16	38,639	0,001
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802
Клинические проявления и осложнения	59	2	4	1,073	0,899
		5	16	24,895	0,072
Количественные лабораторные показатели	25	2	4	1,599	0,809
		5	16	11,671	0,766
Количественные и качественные лабораторные показатели	62	2	4	24,884	<0,001
		5	16	44,499	<0,001
Иммунный статус и ВН	7	2	4	11,934	0,018
		5	16	27,94	0,032
Рентгенография ОГК	2	2	4	4,718	0,317
		5	16	0,34361	0,005
Клинико-anamнестические данные	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802

Из таблицы 46 следует, что для многих групп переменных связи между номером кластера и группой сравнения статистически достоверны. При этом нет достоверных связей между группами переменных «сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции» и «клинические проявления и осложнения», что еще раз подтверждает высказанные ранее предположения об отсутствии патогномичных признаков туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных больных.

Принимая во внимание полученные выше связи между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учетом числа больных с летальным исходом - 19,46% от общего числа всех больных (таблица 47).

Таблица 47

Коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии.

Переменные, вошедшие в прогностическую модель	B	Std. Error	β
(Constant)	0,111	0,026	
Normal Score of нарушение сна	0,165	0,046	0,285
Normal Score of боли в конечностях	0,186	0,064	0,224
Normal Score of МЦМВИ поджелудочной железы	0,332	0,111	0,228
Normal Score of ПЦР ДНК Mycoplasma pneumoniae в БАЛ	0,327	0,128	0,197
Normal Score of фибриноген1 (на момент начала госпитализации)	-0,107	0,036	-0,232
Normal Score of CD8-лимфоциты(%)	0,065	0,033	0,177
Normal Score of CD8-лимфоциты (клетки)	0,055	0,033	0,15
Normal Score of диурез	0,155	0,066	0,179

В таблице 47: B – коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии, величина прогноза рассчитывается следующим образом: прогноз = $0,111 + 0,165 \times \text{Normal Score of нарушение сна} + 0,186 \times \text{Normal Score of боли в конечностях} + 0,332 \times \text{Normal Score of МЦМВИ поджелудочной железы} + 0,327 \times \text{Normal Score of ПЦР ДНК Mycoplasma pneumoniae в БАЛ} + 0,107 \times \text{Normal Score of фибриноген1} + 0,065 \times \text{Normal Score of CD8-лимфоциты(}\%) + 0,155 \times \text{Normal Score of CD8-лимфоциты(клетки)} + 0,055 \times \text{Normal Score of диурез}$. Значения

Normal Score of для каждого показателя рассчитаны в таблицах 48-55, приложение.

Величина константы и других коэффициентов, приведенных в колонке В вычисляется по методу наименьших квадратов [19].

Величина коэффициента В зависит не только от величины вклада переменной в прогноз, но и от величины разброса данной переменной. Поэтому для сравнения силы вклада переменной используется показатель β . В соответствии с ним самый сильный вклад в прогноз дает переменная «Normal Score of нарушение сна». Так же определено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз у больного, при этом высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода (таблица 47).

Таблица 48

Перевод значения шкалы «нарушение сна» в нормализованные значения.

нарушение сна	Normal Score of нарушение сна
нет	-0,16827
плохое засыпание	1,367425
кошмарные сновидения	1,913537
бессонница	2,325513

Таблица 49

Перевод значения шкалы «боли в конечностях» в нормализованные значения.

Боли в конечностях	Normal Score of боли в конечностях
нет	-0,05586
да	1,988372

Таблица 50

Перевод значения шкалы «МЦМВИ поджелудочной железы» в нормализованные значения.

МЦМВИ п/ж	Normal Score of МЦМВИ поджелудочной железы
нет	-0,01107
да	2,541508

Таблица 51

Перевод значения шкалы «ПЦР ДНК Mycoplasma pneumonia в БАЛ» в нормализованные значения.

ПЦР ДНК Mycoplasma pneumonia в БАЛ	Normal Score of ПЦР ДНК Mycoplasma pneumonia в БАЛ
нет	-0,01271
да	2,227607

Таблица 55

Перевод значения шкалы «диурез» в нормализованные значения.

диурез	Normal Score of диурез
норма	-0,04468
олигурия	1,988372
анурия	2,538406

Полученные величины прогноза соответствуют тяжести состояния больных, чем больше величина прогноза, тем больше вероятность летальность исхода. Для перевода величины прогноза в вероятность летального исхода следует пользоваться таблицей 56.

Таблица 56

Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода.

Величина прогноза	Летальный исход			летальность, %
	нет	да	Всего	
До 0,3	92	3	95	3,16%
0,3-0,7	5	4	9	44,44%
от 0,7	0	4	4	100,00%
	97	16	113	14,16%

Приведем пример, у пациента жалобы на нарушение сна в виде бессонницы, нет жалоб на боли в конечностях, не установлена МЦМВИ поджелудочной железы, не выявлена ДНК Mycoplasma pneumonia в БАЛ методом ПЦР, уровень фибриногена на момент начала госпитализации равен

8,7 г/л, уровень CD8-лимфоцитов=553кл/мкл и CD8-лимфоцитов=21%, имеет место нарушение диуреза – олигурия.

В соответствии с таблицами 48-55 перевода значений данных переменных в их Normal Score (нормализованные баллы) получаем, что жалоба у пациента на нарушение сна в виде бессонницы соответствует Normal Score=2,325513, отсутствие жалоб на боли в конечностях соответствует Normal Score=-0,05586, нет МЦМВИ поджелудочной железы соответствует Normal Score=-0,01107, отсутствие ДНК Mycoplasma pneumonia в БАЛ методом ПЦРсоответствует Normal Score=-0,01271, уровень фибриногена на момент начала госпитализации 8,7 соответствует Normal Score=1,002742, уровень CD8-лимфоцитов=553кл/мклсоответствует Normal Score=0,132632, уровень CD8-лимфоцитов=21% соответствует Normal Score=-2,51243, нарушение диуреза (олигурия) соответствует Normal Score=1,988372.

Рассчитываем прогноз для данного примера = $0,111+0,165 \times 2,325513+0,186 \times -0,05586+0,332 \times -0,01107+0,327 \times -0,01271+0,107 \times 1,002742+0,065 \times -2,51243+0,155 \times 1,988372+0,055 \times 0,132632=0,5214$ (таблицы 47-56).

Полученная величина прогноза 0,5214 (таблица 56) соответствует интервалу величины прогноза 0,3-0,7 и ожидаемая вероятность летального исхода составляет 44,4%.

Для проверки гипотезы о том, что ТБ у больных ВИЧ-инфекцией не имеет типичной клинической картины, характерной для данного заболевания, различающейся по локализации процесса, мы воспользовались методами корреляционной адаптометрии [19,7].

При использовании корреляционной адаптометрии для анализа состояния и динамики течения инфекционного процесса мы получили следующие данные:

- в разгар заболевания увеличиваются силы корреляционных связей, а на момент выписки наблюдается снижение силы связей,

- в группах больных с тяжелым течением заболевания корреляционных связей больше, чем в группах больных с лёгким течением.

При проведении статистического анализа установлено отсутствие выраженной связи клинических проявлений и жалоб у больных как с туберкулезом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания. Методом статистического анализа мы выявили отсутствие выраженной связи показателей иммунного статуса и ВН у больных как с туберкулезом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания. Среднее количество CD4-лимфоцитов составило $109,82 \pm 15,3$ кл/мкл, среднее значение вирусной нагрузки РНК ВИЧ – $905118,27 \pm 163839,6$ коп/мл ($Me=341151,0$), что объясняется тем, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции иммунносупрессия у больных становится более выраженной.

Используемые для корреляционной адаптометрии числовые показатели были распределены на три группы: общий анализ крови (уровень гемоглобина, СОЭ, количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов), показатели гемостаза (протромбиновый индекс, фибриноген) и показатели биохимического анализа крови (ЩФ, АСТ, АЛТ, ГГТ, общий белок, общий билирубин, холестерин, глюкоза, амилаза, мочевины). Все перечисленные числовые показатели имели достаточно компактные распределения, что позволяло использовать для них методы параметрической статистики [19, 20].

Для коэффициентов корреляции (округленных с шагом 0,1) числовых показателей на момент госпитализации получилось следующее (рисунок 21).

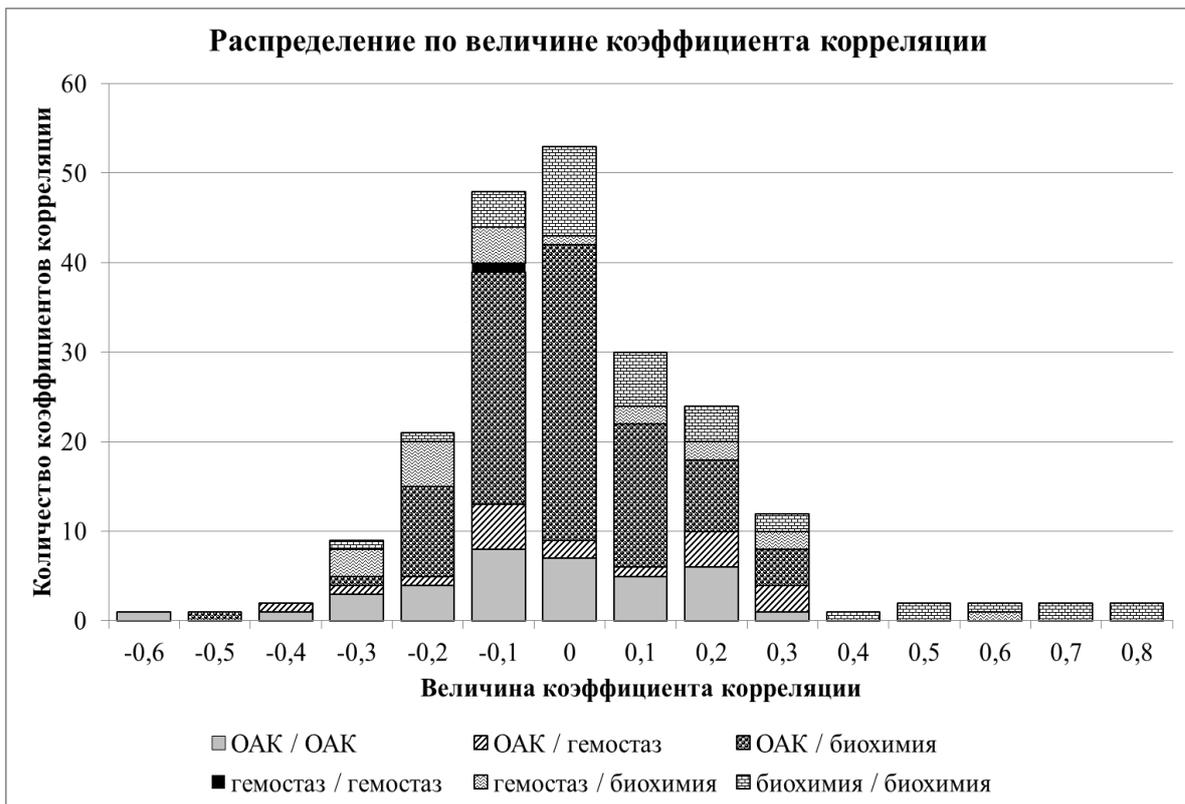


Рисунок 21. Распределение по величине коэффициента корреляции с делением по подгруппам.

Для оценки силы корреляционной связи двух числовых случайных величин не вполне корректно использовать вместо квадрата коэффициента корреляции R^2 квадрат оценки коэффициента корреляции r^2 , так как при фиксированном значении R ее математическое ожидание зависит от числа наблюдений, а в ходе анализа надо сравнивать средний уровень связи в группах разной численности. В связи с этим будем использовать теорему Фишера о том, что при увеличении числе наблюдений N распределение $\Phi(r)$ стремится к нормальной случайной величине с математическим

ожиданием $\Phi(R)$ и дисперсией $\frac{1}{N-3}$, где $\Phi(x) = \frac{1}{2} \ln \frac{1+x}{1-x}$ — преобразование

Фишера. В связи с этим, используя известное выражение о связи математического ожидания и дисперсии $M(\xi^2) = M^2(\xi) + D(\xi)$ в качестве

несмещенной оценки квадрата коэффициента корреляции будем

использовать выражение $\Phi^2(r) - \frac{1}{N-3}$. Данную величину будем обозначать

как «поправленная сила корреляционной связи». Результаты расчета величины этой силы представлены в таблице 57.

Таблица 57

Величина поправленной силы корреляционной связи.

ГРУППА	Все со всем и	ОАК/ ОАК	ОАК/ гемостаз	ОАК/ Био- химия	Гемо- стаз/ гемостаз	Гемостаз/ биохимия	Био- химия/ био- химия
Все больные на момент госпитализа- ции	0,040	0,030	0,031	0,004	-0,010	0,042	0,112
Все больные на момент выписки	0,038	0,031	-0,001	0,011	0,016	0,050	0,095
Изменение	0,002	0,016	-0,032	0,008	0,417	-0,020	-0,003
Выжившие	0,022	0,027	0,036	0,014	0,016	0,015	0,029
Умершие	0,111	0,050	-0,020	-0,044	-0,089	0,111	0,468
Стадии 4АБ	- 0,037	-0,039	-0,031	-0,064	-0,048	0,005	-0,001
Стадия 4В	0,049	0,027	0,035	0,004	-0,020	0,051	0,146
ТБ нет	0,031	0,022	0,063	0,013	0,079	0,040	0,049
ТБ внелегочный или множественно й локализации	0,022	0,044	0,018	-0,006	0,030	0,016	0,057
Легочный ТБ	0,109	0,053	0,026	-0,015	-0,067	0,067	0,408

Из таблицы 57 следует, что изученные показатели имеют слабые корреляционные связи. Величина силы связи для всех показателей для больных в момент госпитализации – около 0,04, что соответствует корреляционным связям с коэффициентом корреляции около 0,2. Из-за

низкого уровня связи в ряде случаев сила связи даже оказалась отрицательной, то есть ниже среднего уровня шумовой корреляции при нулевых истинных коэффициентах корреляции.

Изученные показатели во всех группах имеют слабые корреляционные связи (КС). Из-за низкого уровня связи, в ряде случаев сила связи даже оказалось отрицательной.

Следует обратить внимание, что при низком уровне КС в целом, у больных с легочным туберкулезом выявлен высокий уровень корреляционных связей биохимических показателей.

За время госпитализации уровень корреляционных связей практически не снизился, это говорит о том, что за время пребывания в стационаре существенного улучшения в состоянии больных не произошло, что соответствует и динамике клинических проявлений.

У больных 4В стадии корреляционные связи сильнее, чем у больных со стадией 4АБ, также у больных с легочным туберкулезом корреляционные связи сильнее, чем у больных без туберкулеза (рисунок 22).

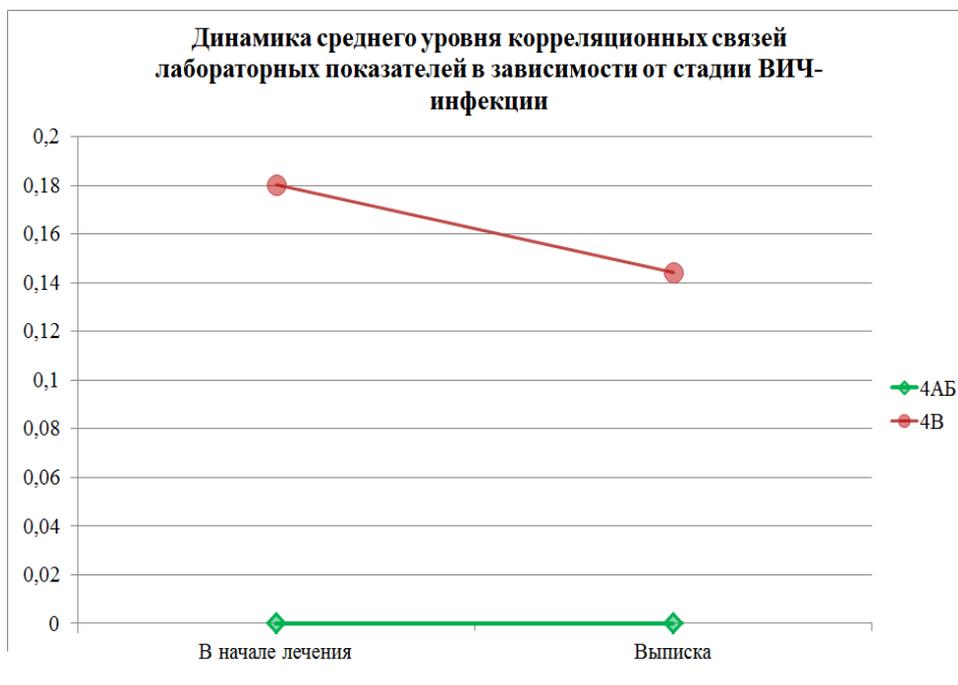


Рисунок 22. Средний уровень корреляционных связей лабораторных показателей в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, картина, полученная при помощи метода корреляционной адиптометрии, соответствует полученной при анализе клинических проявлений и подтверждает, что нет существенных различий в клиническом течении у больных ВИЧ-инфекцией как с туберкулезом различной локализации, так и с поражением органов дыхания другой этиологии.

4.3 Статистический анализ изображений макро- и микропрепаратов ткани легких и кишечника у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний

У больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ на секции, как правило, присутствуют характерные деструктивные изменения в легких, такие как милиарная, субмилиарная, мелкоочаговая, реже крупноочаговая диссеминация, казеозно-некротические очаги [52]. Однако в актуальных публикациях патоморфологов описание этих изменений в органах и тканях имеют в основном субъективный характер. В этой связи представляет большой научный и практический интерес выявление характерных изменений на фотографиях макро- и микропрепаратов органов и тканей у этой группы больных, которые можно было бы оценить объективно с помощью статистического автоматизированного анализа изображений.

Автоматизированный анализ изображений используется в медицинской практике достаточно активно. На сегодняшний день данные КТ уступают гистологическому анализу, но в совокупности с данными гистологического исследования помогают при постановке окончательного диагноза.

О.В. Харькова [75, 21, 69] в своих работах продемонстрировала, что формализованный анализ изображений полипов толстой кишки позволяет

провести дифференциальную диагностику наличия аденокарцином или полипов примерно в 50% случаев.

Применение автоматизированного анализа изображений и полученные формальные характеристики изображений используются и в других направлениях в медицине, например, для оценки степени тяжести состояния и прогноза исхода [7, 3, 21, 10]. В недавних работах отечественных коллег было показано, что анализ цвета брюшины позволяет оценить степень тяжести поражения при перитоните и определить время прекращения реопераций [69, 3].

Мы провели оценку величины различий ряда макро- и микропрепаратов для определения возможности применения формальных характеристик цветности изображения в диагностике степени поражения тканей легких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Проанализированы истории болезни 13 больных с летальным исходом с диагнозом ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний (классификация Покровского В.И. с соавт., 2006) с преимущественным поражением органов дыхания, находившихся на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице г. Москвы с 2013 по 2016 гг.

Для анализа изображений макро- и микропрепаратов секционного материала тканей легкого и кишечника больных ВИЧ-инфекцией с преимущественным поражением органов дыхания. Общий объем макро- и микропрепаратов - 30 изображений (8 макро- и 22 микропрепаратов). Статистический анализ данных проводился на кафедре информатики и медицинской статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с использованием программы *gradient*, предложенной д.ф.-м.н А.Н. Герасимовым, дистрибутив которой находится на сайте

<http://1mgmu.com/nau/spisokizo.html> [69, 3]. Программа позволяет рассчитать распределение по цвету точек изображения, а так же скорость изменения цвета точек при изменении их положения. При использовании этой программы из каждого изображения макро- или микропрепарата вырезалось два фрагмента размером 200x200 пикселей. Для формализации процесса один фрагмент вырезался из левого верхнего угла, второй – из центра. Далее для каждой точки с координатами (χ, γ) , где $\chi=1, \dots, 200$, $\gamma=1, \dots, 200$ в соответствии со стандартной моделью кодирования цвета RGB определялась интенсивность красного $R(\chi, \gamma)$, зеленого $G(\chi, \gamma)$ и синего $B(\chi, \gamma)$ цветов как три целых числа в пределах от 0 до 255, т. е. интенсивность каждого из трех базовых цветов кодируется одним байтом. Из них вычислялась также интенсивность белого цвета как среднее арифметическое из этих трех величин. Для наборов чисел $R(\chi, \gamma)$, $G(\chi, \gamma)$, $B(\chi, \gamma)$ и $W(\chi, \gamma)$ рассчитывались функции плотности распределения (то есть доли точек с данной интенсивностью), а также стандартные статистические параметры: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, коэффициенты вариации, асимметрии и эксцесса, а также медиана и другие квартили.

Данные характеристики описывают цвет точек, имеющих в изображении, однако, если эти точки переставить, то эти характеристики не меняются, так как при их расчете координаты точек не учитываются. В связи с этим также была рассчитана функция средней скорости изменения интенсивности цвета.

Для этого для красного цвета для каждой пары точек (x_1, y_1) и (x_2, y_2) рассчитаны величины расстояния между точками $r = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2}$ и разность интенсивности красного цвета $\Delta = |R(x_1, y_1) - R(x_2, y_2)|$ в точках (x_1, y_1)

и (x_2, y_2) . После этого расстояние между точками r округляется с точностью до 1 и из значений разностей с тем же r рассчитывается средняя величина $\Delta_R(r)$. Аналогичные функции $\Delta_G(r)$, $\Delta_B(r)$ и $\Delta_W(r)$ рассчитываются для зеленого, синего и белого цветов. Данные функции количественно показывают величину скорости изменения цвета.

Для получения необходимого качества изображения фотографии макро- и микропрепаратов сохранялись в формате .png, поддерживающем трехбайтовую кодировку цвета без потери резкости изображения, как представлено на микрофотографии №1 (2560 на 1920 точек) среза ткани легкого пациента с саркомой Капоши (рисунок 23):

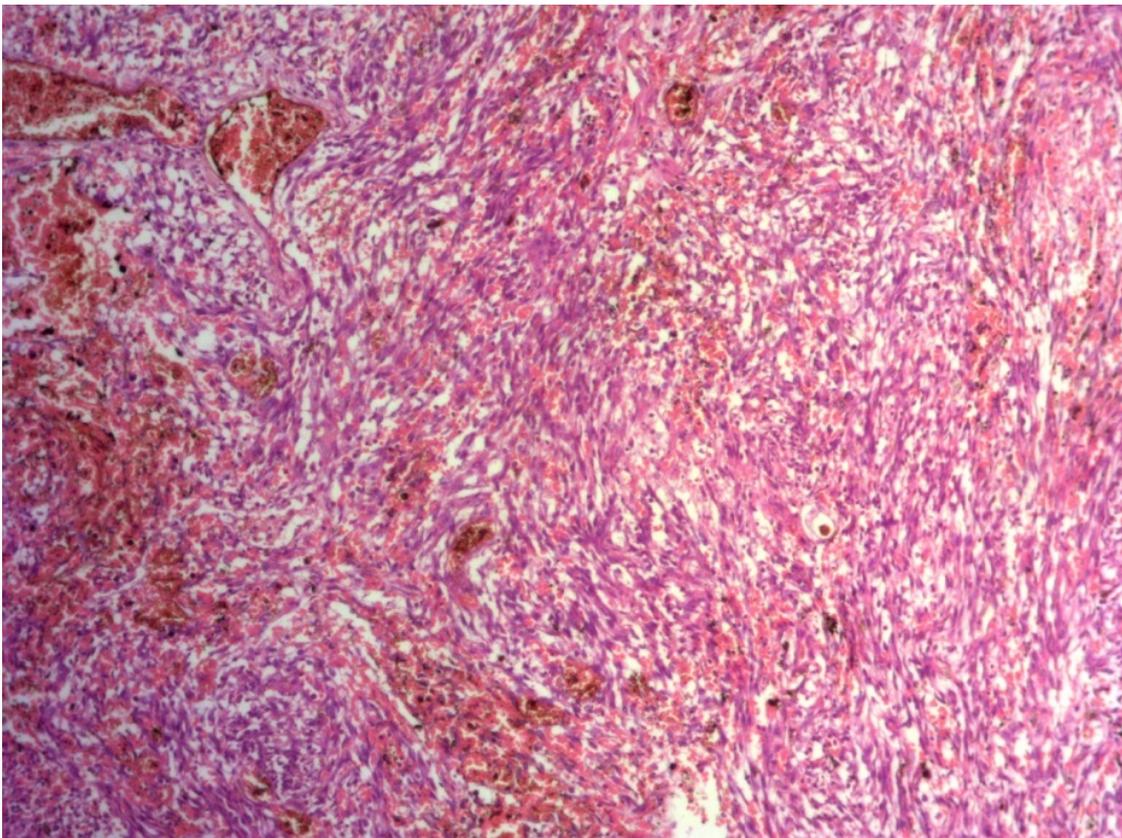


Рисунок 23. Микрофотография препарата среза ткани легкого.

Распределение по интенсивности цвета точек представлено на рисунке 24.

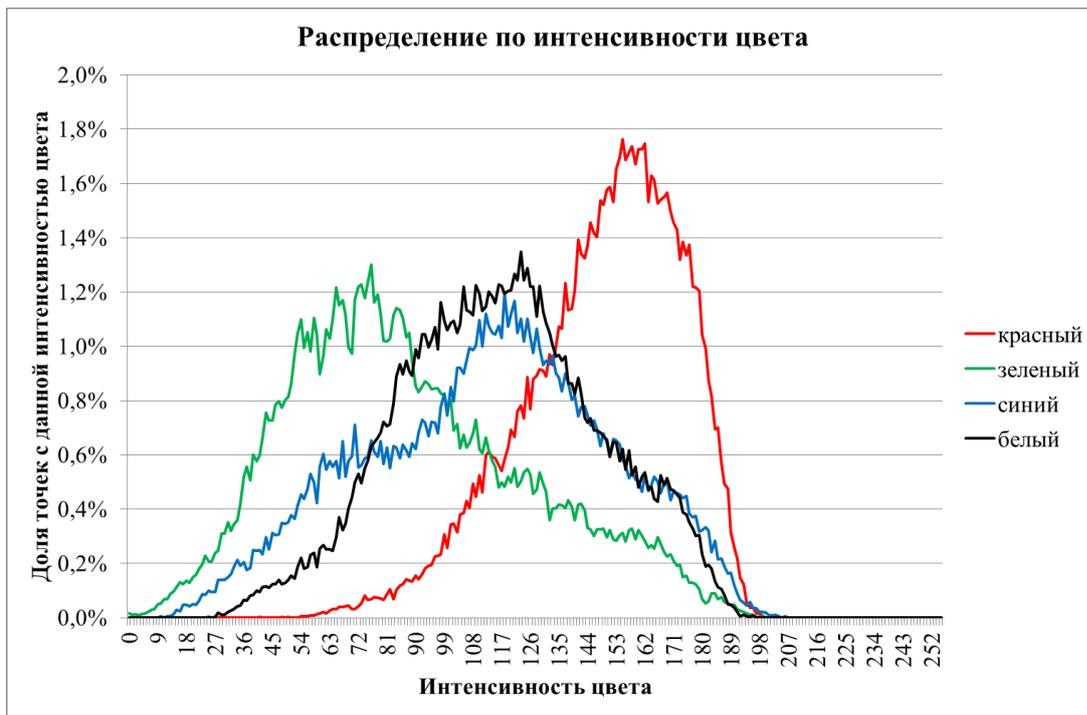


Рисунок 24. Распределение по интенсивности цветов точек.

Данное распределение формально подтверждает, что средний цвет изображения скорее красный, яркость средняя и участков в высокой яркостью, близкой к предельной, на фотографии нет. Однако формализация распределения позволяет проводить численный анализ.

Для функций $\Delta_R(r)$, $\Delta_G(r)$, $\Delta_B(r)$ и $\Delta_W(r)$ данного фрагмента изображения получили графики, которые отражены на рисунке 25, который демонстрирует отсутствие сильно контрастных объектов – средняя величина разности интенсивности цвета для точек на большом расстоянии составляет от 26 для красного до 44 для синего и зеленого при максимальном возможном значении в 255. После значения $r=25$ рост функций практически прекращается, что означает, что характерный размер контрастных объектов на изображении – около 25 точек.

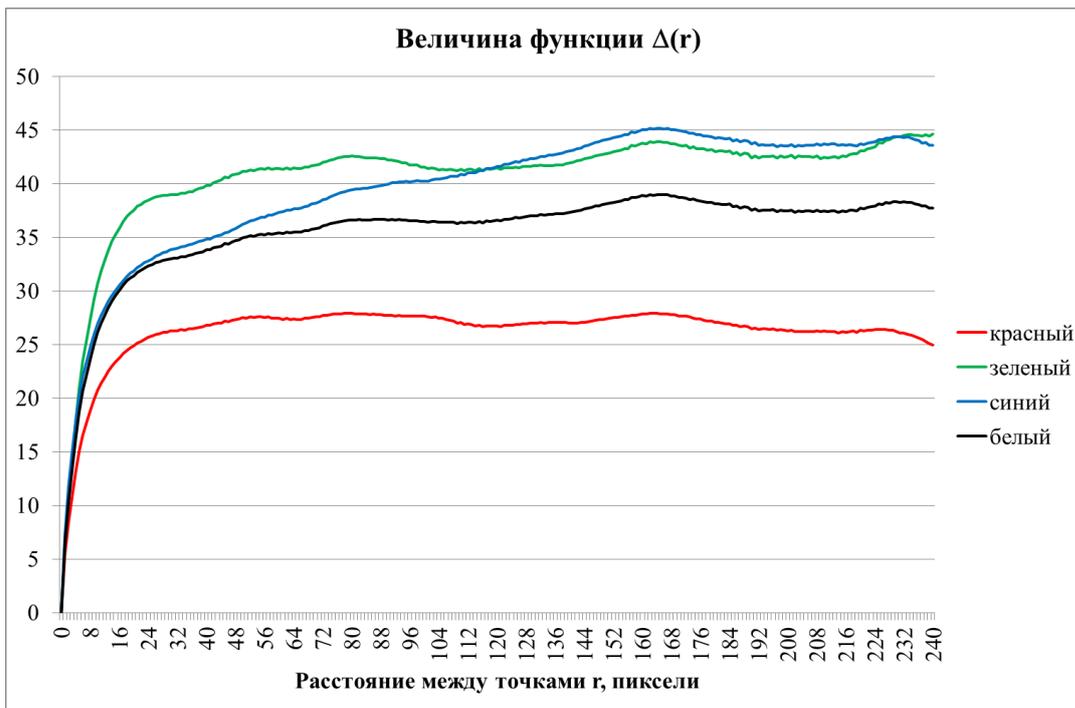


Рисунок 25. Графики функций $\Delta_R(r)$, $\Delta_G(r)$, $\Delta_B(r)$ и $\Delta_W(r)$ для данного фрагмента.

На первом этапе анализа мы сравнили функции плотности распределений по яркости цвета для пар фрагментов одного изображения с парами фрагментов других изображений. В качестве меры различий функции плотности распределений была взята евклидова норма.

Когда $N_1(k), N_2(k), k = 0, \dots, 255$ - число точек с интенсивностью цвета k для двух сравниваемых распределений по интенсивности цвета, тогда величина

$(N_1, N_2) = \sum_{k=0}^{255} N_1(k) N_2(k)$ обладает всеми свойствами скалярного произведения,

порождающего евклидовую норму $\|N_1\| = \sqrt{(N_1, N_1)}$, что дает возможность

определить различие между двумя распределениями как $\rho^2(N_1, N_2) = \frac{\|N_1 - N_2\|^2}{\|N_1\| \|N_2\|}$

Аналогично определяется величина различия и для функций $\Delta(r)$.

В результате величины различия при сравнении фрагментов в рамках одного изображения оказались значительно больше, чем при сравнении фрагментов всех других изображений (таблица 58).

Величина различия ρ^2 при сравнении фрагментов одного изображения и фрагментов других изображений.

Показатель	Цвет	Фрагменты одного изображения, N=30		Фрагменты других изображений, N=1740	
		М	σ	М	σ
Распределение по интенсивности цвета	Красный	1,328	0,796	1,724	1,632
	Зеленый	0,612	0,413	0,885	0,519
	Синий	0,647	0,602	1,453	1,014
	Белый	0,696	0,453	0,917	0,572
$\Delta(r)$	Красный	0,188	0,609	0,545	0,919
	Зеленый	0,142	0,244	0,456	0,597
	Синий	0,242	0,317	0,371	0,550
	Белый	0,105	0,171	0,248	0,334

В данной и следующих таблицах М – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение, m – статистическая погрешность среднего (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), ρ^2 – величина различия, функция $\Delta(r)$ – величина разности цветов.

При определении степени различий между изображениями макро- и микропрепаратов возможны три варианта пар. Результаты, полученные при оценке различий демонстрирует таблица 59. Анализ этой таблицы показал, что при сопоставлении образцов одного типа различий было меньше, чем при сопоставлении между образцами других типов.

Для таблиц 58 и 59 использовались данные 30 изображений с 2 фрагментами из каждого. С учетом того, что общее количество различий при попарном сопоставлении 60 образцов друг с другом составляет $60 \times 59 / 2 = 1770$, полученные в таблицах различия статистически достоверны.

Величина различия ρ^2 при сравнении фрагментов изображений объектов одного типа и разных типов.

Сравнение	Цвет	Распределение по интенсивности цвета		$\Delta(r)$	
		М	σ	М	σ
микро и микро	Красный	1,397	0,850	0,449	0,708
	Зеленый	0,784	0,470	0,288	0,446
	Синий	1,403	1,124	0,390	0,609
	Белый	0,739	0,488	0,175	0,264
микро и макро	Красный	2,113	2,185	0,673	1,162
	Зеленый	1,058	0,541	0,737	0,713
	Синий	1,610	0,804	0,346	0,460
	Белый	1,190	0,573	0,364	0,403
макро и макро	Красный	2,561	2,511	0,609	0,924
	Зеленый	0,742	0,540	0,278	0,303
	Синий	0,653	0,484	0,288	0,303
	Белый	0,949	0,654	0,201	0,235

При дальнейших сравнениях для того, чтобы выяснить, действительно ли изображения фрагментов (по изучаемым формальным статистическим характеристикам изображения) одного объекта ближе друг к другу, чем изображения разных объектов, пары фрагментов одного и того же изображения были исключены из сравнения. Среди микропрепаратов было 28 образцов ткани легких и 2 образца ткани кишечника. При сопоставлении этих образцов выявлены различия, отраженные в таблице 60. Ввиду небольшого количества изображения кишечника сопоставление изображений кишечника с изображениями кишечника не проводилось.

Величина различия ρ^2 при сравнении фрагментов изображений микропрепаратов легких и кишечника.

Показатель	Цвет	легкие и кишечник (N=168)		легкие и легкие (N=840)	
		М	m	М	m
Распределение по интенсивности цвета	Красный	1,698	0,058	1,337	0,030
	Зеленый	1,080	0,035	0,732	0,016
	Синий	2,062	0,108	1,287	0,035
	Белый	0,682	0,033	0,756	0,017
$\Delta(r)$	Красный	0,570	0,066	0,433	0,023
	Зеленый	0,590	0,038	0,234	0,014
	Синий	0,852	0,080	0,304	0,015
	Белый	0,204	0,021	0,173	0,009

N – число сравнений, М – средняя величина различия ρ^2 при сравнении, m – статистическая погрешность средней величины различия.

При сравнении изображений микропрепаратов ткани легких пациентов с туберкулезом и нетипичными микобактериозами не выявлено различий величины ρ^2 , и при сравнении внутри группы больных с нетипичными микобактериозами так же различий не выявлено. При сравнении суммы этих двух подгрупп с другими изображениями микропрепаратов легких было получено, что изображения в группе больных туберкулезом и с нетипичными микобактериозами более гомогенны, чем другие изображения легких (таблица 61).

Величина различия ρ^2 при попарном сравнении фрагментов изображений микропрепаратов легких больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом, нетипичными микобактериозами и поражением легких другой этиологии.

Сравнение	Цвет	Распределение по интенсивности цвета		$\Delta(r)$	
		M	m	M	m
не ТБ+НМБ /не ТБ+НМБ	Красный	1,777	0,052	0,591	0,029
	Зеленый	0,849	0,015	0,511	0,020
	Синий	1,307	0,027	0,322	0,013
	Белый	0,976	0,017	0,289	0,011
ТБ+НМБ/не ТБ+НМБ	Красный	1,492	0,065	0,318	0,026
	Зеленый	0,807	0,026	0,282	0,019
	Синий	1,407	0,049	0,279	0,020
	Белый	0,820	0,028	0,160	0,010
ТБ+НМБ/ТБ+НМБ	Красный	1,264	0,121	0,088	0,018
	Зеленый	0,485	0,061	0,073	0,012
	Синий	1,170	0,206	0,222	0,043
	Белый	0,538	0,070	0,046	0,008

При сравнении фрагментов изображений микропрепаратов ткани легких пациентов с бактериальной пневмонией различия в среднем меньше, чем при сравнении изображений препаратов пациентов с бактериальной пневмонией и другими вариантами поражений легких, а также между другими вариантами небактериальной этиологии друг с другом (таблица 62).

Величина различия ρ^2 при сравнении фрагментов изображений микропрепаратов легких: бактериальная пневмония и другие варианты поражений.

Сравнение	Цвет	Первая сравниваемая группа		Вторая сравниваемая группа	
		М	m	М	m
не бак.пневмония / не бак. пневмония	Красный	1,409	0,046	0,503	0,036
	Зеленый	0,669	0,022	0,116	0,007
	Синий	1,412	0,056	0,297	0,021
	Белый	0,749	0,024	0,141	0,009
бак.пневмония / не бак. пневмония	Красный	1,326	0,042	0,384	0,033
	Зеленый	0,771	0,023	0,324	0,028
	Синий	1,181	0,046	0,312	0,023
	Белый	0,752	0,026	0,194	0,017
бак.пневмония / бак. пневмония	Красный	0,896	0,073	0,241	0,038
	Зеленый	0,944	0,060	0,523	0,079
	Синий	1,044	0,078	0,300	0,045
	Белый	0,830	0,069	0,267	0,044

Для оценки прогностической способности различий в функциях распределений по интенсивности цвета и $\Delta(r)$ была рассчитана площадь под ROC-кривой (таблица 63).

Величина площади под ROC-кривой.

Показатель	Цвет	ТБ и микобактерии	Бактериальная пневмония	Саркома Капоши
Распределение по цвету	Красный	50,20%	67,40%	53,50%
	Зеленый	64,90%	36,00%	77,80%
	Синий	55,20%	53,60%	82,90%
	Белый	62,40%	45,90%	70,80%
$\Delta(r)$	Красный	71,20%	56,90%	51,50%
	Зеленый	64,50%	32,40%	56,70%
	Синий	51,40%	49,00%	77,40%
	Белый	70,00%	44,70%	61,10%

Величина площади под ROC-кривой приблизительно соответствует доле исследованных нозологий. При величине площади под ROC-кривой превышающей 50% прогнозирование точнее (50% площадь говорит о нулевой диагностической ценности).

В настоящее время ROC-кривая все чаще используется для иллюстрации прогностической точности показателей и методик. Формально она определяется следующим образом: имеется некоторый числовой показатель f , например, средняя интенсивность красного цвета точек изображения, и этот показатель может быть использован для дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии.

Для каждого возможного значения интенсивности I_m можем считать, что у больных с показателем $f > I$, вероятен диагноз «пневмоцистная пневмония», а у больных с показателем $f < I$ диагноз пневмоцистной пневмонии отсутствует. То есть это прогностическая методика, для которой можно рассчитать чувствительность и специфичность.

Если мы будем менять величину порогового значения I , то у нас будут меняться величины чувствительности и специфичности. Полученный набор пар «чувствительность/специфичность» и будет задавать ROC-кривую одной оговоркой: традиционно при построении ROC-кривой берут не специфичность по оси X, а берут величину «1-специфичность».

Если показатель, для которого строится ROC-кривая, и прогнозируемый диагноз никак не связаны друг с другом, то площадь под кривой равна 50%. Если же используемый показатель позволяет безошибочно проводить диагностику, то площадь под кривой равна 100%.

Средняя величина площади под ROC-кривой в таблице 63 составляет 58,6%, что не вполне совпадает с долей поставленных диагнозов. Доля вероятности нозологий будет выше, если:

- априорная вероятность диагнозов выше 50%;
- при диагностике используются многофакторные модели, тогда как таблица 63 соответствует однофакторной модели. Даже если брать однофакторную модель по одному, но наиболее информативному показателю, площадь под ROC-кривой составит более 70%.

Полученные данные свидетельствуют, что имеются различия в исследованных характеристиках изображений, которые позволяют использовать их в диагностике, а также искать статистически достоверные связи между изображениями и гистологическими изменениями, и возможностями прогноза течения заболевания.

Полученные оценки уровня связи позволяют разработать автоматизированную методику, которая на предварительном этапе обработки изображений поможет распознать характерные изменения для каждой нозологии, тем самым уменьшая объем работы врача-гистолога.

Заключение

Одной из актуальных проблем здравоохранения в мире является непрекращающийся рост числа больных ВИЧ-инфекцией. По данным Росстата в России к 31 октября 2019 г. от ВИЧ-инфекции умерли 24,7% от числа всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ россиян. В 2018 г. ВИЧ-инфекция составила более половины от всех смертей от инфекционных болезней (59,5% - 20597 человек). За первые 10 месяцев 2019 г. в РФ умерло от всех причин 26303 больных ВИЧ-инфекцией, что на 9,2% меньше, чем за тот же период в 2018 г. Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-положительных лиц остается ТБ [66, 243, 259].

У ЛЖВ при значительном снижении иммунитета меняется тип воспалительной реакции, в связи с этим туберкулезный процесс утрачивает свою специфичность: ТБ приобретает клиническую картину неспецифической бактериальной инфекции, характерный для ТБ скиалогический симптомкомплекс приобретает атипичный характер или может не выявляться. По мере прогрессирования иммунодефицита ТБ сопровождают СПИД-индикаторные и другие вторичные заболевания, определяющие клиническую картину и еще более затрудняют диагностику ТБ у данной группы больных [4, 22, 42, 78, 79, 86, 89, 112, 145, 171, 175, 183, 189, 191].

Несмотря на темпы развития возможностей лучевой диагностики, молекулярной радиологии, существующие алгоритмы диагностики ТБ у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции в различных странах, в том числе и в РФ, недостаточно информативны. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствования для повышения эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Целью исследования явилось выявление диагностически значимых критериев для унификации и совершенствования диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний на основе комплексной статистической обработки клинических дифференциально-диагностических и лабораторно-инструментальных данных.

Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины Первого ФГАОУ ВО им. И.М. Сеченова МЗ РФ на базе ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы в период с 2017 по 2019 гг. Исследование имело ретроспективный характер, объектом исследований были истории болезни 113 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: 4А – 1 больной, 4Б – 28 и 4В – 84 больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗ г. Москвы в период с 2013 по 2016 гг. В исследование вошли 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57 лет), что указывает об инфицировании ВИЧ-инфекцией трудоспособного населения и подчеркивает социально-экономическую значимость данного заболевания. Ретроспективное исследование историй болезни пациентов проводилось в периоде госпитализации в стационаре до перевода в специализированную клинику или выписки из стационара.

В среднем больные ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний госпитализировались на $26,99 \pm 4,36$ день болезни, один больной госпитализирован в стационар в 1 день болезни и один больной поступил на 365 день болезни. У двух больных, поступивших в тяжелом состоянии, анамнез заболевания и продолжительность болезни не установлены из-за невозможности контакта. Длительность пребывания в стационаре в среднем составляла $16,71 \pm 1,21$ дней (максимально - 57 дней, минимально – 1 день). Статистически достоверных связей длительности пребывания в стационаре с полом, возрастом, днем госпитализации и стадией не выявлено. Длительность наблюдения больных с момента выявления ВИЧ-инфекции у больных на стадии вторичных заболеваний 4АБ в среднем составила $7,10 \pm 1,18$ лет, а на

стадии 4В - $7,39 \pm 0,57$ лет. Достоверных связей между возрастом и длительностью наблюдения больных с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции не обнаружено.

До момента настоящей госпитализации из 113 больных АРТ не принимали 85 (75,22%) человек, регулярно АРТ принимали 16 (14,16%) человек и 12 (10,62%) больных принимали терапию нерегулярно.

Основную группу составили пациенты с ТБ - у 87 (77%) больных ВИЧ-инфекцией диагностирован ТБ различной локализации: легочный ТБ – у 36 (41,4%) больных, ТБ множественной локализации, включая органы дыхания – у 45 (51,7%) и у 6 (6,9%) больных выявлен внелегочный ТБ.

Из 113 пациентов ТБ с вовлечением легких выявлен у 71,68% (81) больных, ТБ внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) - у 32,74% (37) больных, ТБ внутрибрюшных лимфоузлов (ВБЛУ) - у 6 (5,31%), ТБ периферических лимфоузлов - у 8 (7,08%), ТБ плевры - у 4 (3,54%) пациентов, ТБ кишечника - у 6 (5,31%), ТБ мочеполовой системы - у 2 (1,77%), ТБ селезенки - у 4 (3,54%), ТБ печени - у 1 (0,88%) больного. У 2 больных внелегочной ТБ протекал с пневмонией.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что туберкулезный процесс преимущественно локализуется в органах дыхания и ВГЛУ.

Следует подчеркнуть, что у 26 ВИЧ-инфицированных больных с лихорадкой и подозрением на ТБ диагноз не подтвердился. У 22 больных диагностирована пневмония различной этиологии: пневмоцистная пневмония у 6 (5,3%), манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) с поражением легких - у 5 (4,4%) больных, у 7 (6,2%) больных - пневмония смешанной этиологии (ЦМВ+пневмоциста – 6 больных, ЦМВ+грибковая - 1), у 4 (3,5%) пациентов этиологический фактор пневмонии не установлен. Только у одного больного диагностирован НМБТ кишечника, у троих пациентов с ТБ в анамнезе при обследовании не выявлено данных за активность туберкулезного процесса.

Рентгенография ОГК проведена 111 пациентам (98,2%) и у 35 (32,1%) из них выявлены специфические изменения на рентгенограмме. Двум больным рентгенография ОГК не была проведена, поскольку в ранние сроки госпитализации развился летальный исход. При проведении КТ у 51 больного (45,1%) у 31 (60,8%) больного заподозрен ТБ; при исследовании БАЛ методом ПЦР у 48 (42,5%) больных у 12 (26,6%) из них выявлена ДНК МБТ. КУМ выявлены в мокроте у 9 (10,7%) больных из 84, в моче – у 1 (1,8%) больного из 55 обследованных и у 3 (4,6%) из 65 обследованных обнаружены в кале; из 27 спунктированных больных у 1 (3,7%) пациента в ликворе обнаружена ДНК МБТ методом ПЦР. Восемью пациентам диагноз поставлен на основании патоморфологического исследования биопсийного материала лимфатических узлов.

Среди лабораторно-инструментальных методов обследования наибольшее преимущество при постановке диагноза отводится методу КТ, но учитывая неспецифический характер течения туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией, необходимо дополнять его комплексным обследованием [25, 26, 34, 38, 98, 140].

ЦМВ-инфекцию диагностировали при выявлении ДНК CMV методом ПЦР: в мокроте у 7 (63,6%) больных из 11, в клетках крови у 6 (46,2%) из 11 больных, в плазме крови у 27 (62,8%) больных из 43 и в БАЛ у 15 (31,3%) из 48 обследованных пациентов. При проведении КТ 51 больному у 3 (5,8%) обнаружены характерные для ЦМВИ изменения в легких.

ДНК *Pneumocystis jirovecii* выделена у 19 (39,6%) из 48 больных в БАЛ методом ПЦР, дополнительно диагноз пневмоцистной пневмонии установлен у четырех пациентов по данным КТ.

В бактериологическом анализе мокроты среди всех обследованных больных у 27 (23,9%) больных выделена *Candida albicans*, у 3 (2,7%) - *Staphylococcus aureus*, у 7 (6,2%) - *Klebsiella pneumoniae*, у 4 (3,5%) - *Acinetobacter baumannii*, у 1 (0,9%) - *Pseudomonas aeruginosa*, у 2 (1,8%) - *Escherichia coli*.

Информативность совместного применения ПЦР-диагностики и КТ при постановке диагноза подтверждает необходимость комплексного обследования больных ВИЧ-инфекцией, т.е. дополнением КТ бактериологическими и генетическими методами обследования.

Для детального анализа и значения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп.

Основным принципом распределения больных по группам послужил различный характер поражения органов дыхания:

- в первую группу были включены больные с ТБ органов дыхания и ТБ других органов - 74 (66%);

- во 2-ю группу вошли пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза - 22 (19%);

- 3 группа состояла из 7 (6%) пациентов с микст-инфекцией - ТБ ОД и пневмония различной этиологии;

- 4 группу составили пациенты без патологии легких -7 (6%);

- 5 группа включала 3 (3%) пациента, имевших в анамнезе ТБ различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности на момент данного обследования.

По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы.

При анализе состава 1-й группы установлено, что 26 (35,14%) пациентов находились на стадии 4АБ и 48 (64,86%) стадии 4В; во 2-й группе - 1 (4,55%) больной на стадии 4АБ и 21 (95,45%) на стадии 4В; в 3-й группе - 1 (14,29%) больной на стадии 4АБ и 6 (85,71%) на стадии 4В; в 4-й группе - 7 (100%) больных на стадии 4В; 5 группа состояла из 1 (33,33%) больного стадии 4АБ и 2 (66,67%) больных стадии 4В.

У обследованных больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний преобладали такие жалобы как слабость, озноб, фебрильная лихорадка, снижение массы тела. Различия в сравниваемых группах по жалобам и физикальным данным статистически недостоверны, кроме

степени ДН ($p=0,005$) и нарушении сна ($p=0,014$). Дыхательная недостаточность выявлялась у 40, 91% больных 2-й группы, у 28,57% больных 3-й группы и у 9,46% больных 1-й группы. На нарушение сна жаловались 28,57% больных 3-й группы, 18,18 % пациентов 2-й группы и 10,81% больных 1-й группы.

У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее частыми сопутствующими клиническими диагнозами были: хронический вирусный гепатит С (до 100%), анемия (до 100%), хронический панкреатит (до 71,43%), а также хронический бронхит (до 57,14%). Реже отмечались плеврит (до 27,03%) и полинейропатия (до 18,18%), цирроз печени смешанной этиологии (до 17,91%), который осложнялся асцитом (до 5,41%).

Среди оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее часто диагностировали орофарингеальный кандидоз (до 100%) и цитомегаловирусную инфекцию (до 100%). Кандидоз пищевода наблюдали у больных во всех исследуемых группах от 17,81% до 71,43%. Герпесвирусную инфекцию (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*), а так же ангулярный хейлит и кандидоз половых органов регистрировали значительно реже. Различия по перечисленным выявленным оппортунистическим инфекциям у больных в сравниваемых группах статистически недостоверны.

Больные 2-й, 3-й и 4-й групп имели глубокий иммунодефицит (уровень CD4+-лимфоцитов ниже 100кл/мкл), причем самый низкий уровень CD4+-лимфоцитов определяли у больных 2-й группы ($44,68 \pm 16,10$ кл/мкл). У больных 5-й группы уровень CD4+ лимфоцитов ($353,0 \pm 162,58$ кл/мкл) был достоверно выше, чем у больных 2, 3 и 4 групп, что не противоречит общепринятым данным о развитии туберкулеза при уровне CD4+ лимфоцитов от 350 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией [54]. У больных во всех 5 сравниваемых группах уровень CD8+лимфоцитов (кл/мкл) был в

пределах референсных значений, ИРИ(CD4+/CD8+) - в диапазоне от 0,34 до 0,07. У больных во всех 5 сравниваемых группах определялась высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл), причем наиболее высокая ВН РНК ВИЧ была у больных 3-й группы (1291970,50±703042,61копий/мл) и 4-й группы (1862145,29±756493,26 копий/мл), что соответствует патогенетическим механизмам - оппортунистические инфекции, такие как ПЦП и ЦМВИ активизируются на фоне глубокого иммунодефицита и роста ВН РНК ВИЧ в результате отсутствия АРТ. Статистически значимых связей между показателями гемограммы, биохимическими показателями крови, данными иммунного статуса и ВН РНК ВИЧ, а так же показателями коагулограммы в группах сравнения не выявлено. Средние значения всех перечисленных показателей достоверно не различались во всех 5 сравниваемых группах.

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости показателей комплексного лабораторно-инструментального обследования у пациентов в 5 исследуемых группах отмечено, что на основании результатов КТ ОГК наиболее часто диагноз устанавливался у больных 1-ой группы - 18(24,32%) больных из 74, совместное применение ПЦР и рентгенографии ОГК позволило установить диагноз у 4 (18,18%) из 22 больных 2-й группы сравнения.

Между 5 группами пациентов были выявлены достоверные различия следующих данных: метода КТ($p=0,028$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови($p=0,004$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме+ рентгенография ОГК ($p=0,002$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме + рентгенография ОГК +КТ($p=0,017$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови+ПЦР ДНК ЦМВ в БАЛ+КТ ($p<0,001$), грибы рода *Candida* в мокроте+КТ +клиническая картина ($p=0,004$), ПЦР ДНК *Pneumocysta jirovecii* в БАЛ+КТ($p=0,013$), КУМ в кале+клинико-anamнестические данные ($p=0,004$), ТБ в анамнезе ($p<0,001$), летальный исход в стационаре без вскрытия ($p=0,004$).

При попарном сравнении информативности диагностических методов у больных в 5 группах сравнения установлено, что между группами различия достоверны ($p < 0,001$), за исключением сравнения больных из двух пар групп: больные 3-й группы с больными 5 группы и больные 4-й группы с больными 5 группы.

Кроме достоверности различий сравнивалась сила различий, рассчитанная как средняя величина хи-квадрата – $\chi_{n-1}^2/(n-1)$. Полученная в данном исследовании сила различий статистически недостоверна (примерно равна 1).

На основании данных рентгенографии ОГК чаще диагноз устанавливался у больных 3-ей (28,57%) и 1-ой (27,03%) групп. При помощи КТ наиболее часто изменения в легких регистрировались среди больных 1-ой и 5-ой групп, у 35,14% и у 33,33% соответственно ($p = 0,001$). Суммируя эти данные можно сделать вывод, что при широком применении метода рентгенографии ОГК, который входит в стандарт обследования больных ВИЧ-инфекцией, КТ ОГК является более информативной для диагностики ТБ и других патологических процессов ОД у данной группы больных.

При проведении статистической обработки установлено, что наиболее часто изменения в органах дыхания выявлялись при комплексном инструментальном обследовании (рентгенография ОГК и КТ): у 100,00% ВИЧ-инфицированных больных 5-ой группы, 95,45% - 2-ой группы, 91,89% - 1-ой группы и 50% больных 3-ей группы. Полученные данные статистического анализа демонстрируют большую информативность применения двух инструментальных методов обследования по сравнению с результатами одного метода, что увеличивает верификацию диагноза в течение первых дней госпитализации.

В сравнительном анализе выявления этиологического фактора лабораторными методами в группах сравнения с наибольшей частотой этиологический фактор определяли у 77,27% больных 2-ой группы и у 71,43% больных 3-й группы ($p = 0,001$).

Диагностический поиск потребовал проведения биопсии лимфатических узлов (10 пациентов из 113) 14,29% больных 4-ой группы и 8,11% 1-ой группы, что позволило достоверно верифицировать диагноз.

У пациентов 4-ой группы, в сравнении с больными других групп, диагноз чаще подтверждался методом ПЦР и бактериоскопическим методом, 28,57% и 14,29% соответственно. Согласно полученным данным у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ОД ПЦР-диагностика более информативна в сравнении с бактериоскопическим методом. В то же время у ряда больных с положительным результатом бактериоскопического исследования, получены отрицательные результаты ПЦР. Следовательно, одновременное применение двух лабораторных методов обследования (ПЦР-диагностики и бактериоскопии) является более информативным для постановки диагноза в ранние сроки заболевания.

При совместном применении ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования диагноз подтверждали достоверно чаще у больных 2-ой группы (72,73%)($p < 0,001$).

В ходе исследования установлено, что одновременное использование бактериоскопии, ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования одинаково информативно у больных 3-ой (14,29%), 4-ой (14,29%) и 1-ой (13,51%) групп.

Исследование БАЛ методом ПЦР наиболее часто проводили у пациентов 2-ой группы в сравнении с другими группами ($p < 0,001$).

ДНК ЦМВ методом ПЦР в БАЛ чаще всего выявляли у больных 2-ой группы (77,27% больных) в сравнении с другими группами равенства ($p < 0,001$). ДНК ЦМВ в БАЛ определяли у пациентов 4-ой группы (85,71%) и 3-ей группы (83,33%), но различия были недостоверны ($p = 0,014$ и $0,034$ соответственно).

При диагностическом поиске в рамках стандартов обследования [62] 27 больным с длительной лихорадкой проводилось исследование ликвора различными методами: ПЦР, бактериологический, бактериоскопический,

биохимический. В результате обследования у 9 больных в ликворе обнаружили ДНК возбудителей: у больных 1-ой группы - ВЭБ (2 больных), МБТ (1 больной) и криптококка (1 больной); у больных 2-ой группы - ВЭБ (1 больной), Варицелла Зостер (1 больной) и JC-вирус (1 больной); у больных 4-ой группы -ВЭБ+криптококка (1 больной) и ЦМВ (1 больной). При проведении сравнительного анализа полученные различия в исследуемых группах больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний были недостоверны ($p=0,287$), поскольку при глубоком иммунодефиците, вызванном ВИЧ, оппортунистические инфекционные агенты активизируются с поражением как ОД (ТБ или другим этиологическим агентом), так и ЦНС, вызывая трудности при диагностическом поиске.

У 100% больных из 3-ей группы выявлены признаки пневмонии на фоне туберкулезного процесса и диагностирован ТБ врачом-фтизиатром на основании данных комплексного обследования при отсутствии рентгенологических признаков. Признаки пневмонии на рентгенограмме были выявлены у 77,27% больных 2-ой группы. Признаки специфического процесса (ТБ?) на рентгенограмме выявляли у больных 1-ой группы в 41,1% случаев ($p<0,001$) и на снимках КТ у 24 человек из 74 (32,4%). Отсутствие данных за наличие специфического процесса на рентген-снимках не может являться достоверным признаком и не исключает диагноз ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Методами параметрической (дисперсионный анализ) и непараметрической статистики (критерий Краскела-Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена) получены достоверные различия в показателях переменных: «длительность пребывания в стационаре (койко-день)» ($p<0,001$) и «диагноз поставлен на день госпитализации» ($p=0,023$). У больных 2-ой и 4-ой групп сравнения средние значения длительности госпитализации были больше, чем в других группах сравнения.

Для оценки особенностей течения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4АБ, 4В в группах сравнения проведено сопоставление величин

лабораторных показателей в динамике. Выявлено, что средние величины гемоглобина, лимфоцитов, моноцитов, с/я нейтрофилов, эозинофилов, ЩФ, АСТ, ГГТ, общего белка, альбумина крови, общего билирубина, прямого билирубина, глюкозы крови, мочевины крови, ПТИ, фибриногена в динамике достоверно не изменялись. Средние величины СОЭ (от 41,67 до 67,79), АЛТ (от 40,08 до 50,48), холестерина (от 3,27 до 4,60), амилазы (от 78,54 до 90,36) достоверно повысились в динамике. Средние величины эритроцитов (от 3,97 до 3,41), лейкоцитов (от 8,13 до 5,37), тромбоцитов (от 278,99 до 240,48) - снизились.

Средний уровень гемоглобина у больных в 1, 2 и 3 сравниваемых группах в динамике снижался (изменение среднего уровня было статистически недостоверно), у больных 4 группы сохранялся стабильно низкий уровень гемоглобина за время госпитализации, а у больных 5 группы уровень гемоглобина был в пределах нормальных значений, что может свидетельствовать о компенсированном иммунном ответе у больных 5 группы на фоне приема АРТ. Нарастающая панцитопения и ускорение СОЭ в динамике демонстрируют истощение физиологических резервов и иммунного ответа у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний за период наблюдения в стационаре.

Факторы риска летального исхода рассчитывали с использованием многофакторных моделей вероятности летального исхода. Среди 113 больных ВИЧ-инфекцией 80,53% были выписаны или переведены в специализированную клинику. Летальный исход развился у 19,46% пациентов, причем 11,50% из них умерли в стационаре, 7,96% - умерли вне стационара после выписки. Установлено, что 100% больных из 5-ой группы были выписаны из стационара на амбулаторное наблюдение специалистов центра СПИД; 85,7% больных 3-ей группы и 90,5% (67 из 74) пациентов из 1-ой группы для дальнейшего обследования были переведены в противотуберкулезную больницу.

Анализируя результаты пребывания больных в стационаре, мы выявили диагностические значимые факторы неблагоприятного исхода: жалобы на боль в грудной клетке при дыхании предъявляли 66,7% больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода ($p=0,004$), в то время как у пациентов с летальным исходом в стационаре была достоверно ускорена СОЭ ($p=0,019$).

У исследуемых нами больных при госпитализации в стационар выявлено достоверно ускоренная СОЭ. Но наиболее высокие показатели средней величины СОЭ - $77 \pm 1,99$ ($Me=60$) определялись в группе больных «летальный исход в стационаре», поэтому высокое значение средней величины СОЭ можно считать прогностическим фактором у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в клинических характеристиках пациентов с летальным исходом (22 человека) в сопоставлении с пациентами с исходом «выписан/переведен» (91 пациент).

Данные анамнеза и результаты исследований пациентов были разделены на группы. Для оценки характера и уровня связей показателей с группами сравнения и исходами пребывания больных в стационаре мы использовали кластерный анализ «К-средние» [19, 65]. Для каждой группы переменных был проведен кластерный анализ с делением пациентов на 2 и 5 групп. Далее было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения.

Для каждой группы переменных были выделены следующие показатели: терапия и её характер, анамнез, сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, количественные и качественные лабораторные показатели, иммунный статус, рентгенография ОГК, клиничко-анамнестические данные.

Статистически достоверные связи кластеров с группами сравнения (5 групп) установлены у групп переменных: клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, иммунный статус/ВН и результаты рентгенологического исследования ОГК. Полученные данные демонстрируют, что у больных ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина оппортунистических заболеваний теряет характерные клинко-патогенетические особенности. При этом для больных ВИЧ-инфекцией рентгенография ОГК остается информативным методом обследования.

Для многих групп переменных связи между номером кластера и группой сравнения статистически достоверны и нет достоверных связей между группами переменных: сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, что еще раз подтверждает высказанные ранее предположения об отсутствии патогномоничных признаков оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных.

Принимая во внимание низкий уровень связей между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учетом числа больных с летальным исходом - 19,46% от общего числа всех больных.

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии [7, 69, 3, 21, 10], модифицированному д.ф.-м.н. Герасимовым А.Н. для данного клинического исследования и переведенного в автоматизированную программу.

При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз выживаемости пациента, а высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода, например, нарушение диуреза – анурия.

Модифицированный для данного клинического исследования расчет величины прогноза позволит автоматизировано спрогнозировать вероятность летального исхода.

У больных ВИЧ-инфекцией клиническая картина ТБ, как правило, не имеет типичных клинических проявлений, не зависит от локализации специфического процесса, следовательно для оценки состояния и динамики течения инфекционного процесса проводилась корреляционная адаптометрия.

Нами получено отсутствие выраженной связи клинических проявлений и жалоб у больных, а так же отсутствие выраженной связи показателей иммунного статуса и ВН у больных как с туберкулезом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания.

У всех исследуемых больных среднее количество CD4-лимфоцитов составило $109,82 \pm 15,3$ кл/мкл при среднем значении вирусной нагрузки РНК ВИЧ – $905118,27 \pm 163839,6$ коп/мл ($Me=341151,0$), что вызвано прогрессированием иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

При использовании корреляционной адаптометрии выявлено, что:

- в разгар заболевания увеличиваются силы корреляционных связей, а на момент выписки силы связей снижаются,

- в группах больных с тяжелым течением заболевания корреляционных связей больше, чем в группах больных с лёгким течением.

Используемые для корреляционной адаптометрии числовые показатели были распределены на три группы: общий анализ крови, показатели гемостаза и показатели биохимического анализа крови. Компактное распределение перечисленных числовых показателей позволяло использовать методы параметрической статистики. Изученные показатели во всех группах имели слабые корреляционные связи (КС).

Таким образом, установлено, что при низком уровне КС в целом, у больных с легочным туберкулезом выявляется высокий уровень корреляционных связей по биохимическим показателям.

За время госпитализации уровень корреляционных связей практически не снижался, что свидетельствует о том, что за время пребывания в стационаре существенного улучшения в состоянии больных не произошло и соответствует динамике клинических проявлений.

У больных 4В стадии корреляционные связи по клинико-лабораторным показателям сильнее, чем у больных со стадией 4АБ. А больные с легочным туберкулезом имели более сильные корреляционные связи, чем больные без туберкулеза.

Таким образом, картина, полученная при анализе данных методом корреляционной адаптометрии, соответствует полученной при анализе клинических проявлений и подтверждает отсутствие существенных различий в клиническом течении у больных ВИЧ-инфекцией как с туберкулезом различной локализации, так и с поражением органов дыхания другой этиологии.

Степень поражения ткани легких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний оценивали при помощи автоматизированной программы gradient, предложенной д.ф.-м.н. А.Н.Герасимовым <http://1mgmu.com/nau/spisokizo.html> [69, 3]. Изображения макро- и микропрепаратов секционного материала ткани легкого и кишечника, взятые от 13 больных ВИЧ-инфекцией с преимущественным поражением органов дыхания (30 изображений - 8 макро- и 22 микропрепаратов), анализировали, рассчитывая распределение по цвету точек изображения и скорость изменения цвета точек при изменении их положения.

При использовании программы gradient были получены различия в исследованных характеристиках изображений, что позволяет использовать их в диагностике, искать статистически достоверные связи между изображениями и гистологическими изменениями, а также может служить основой прогноза течения заболевания.

Результаты проведенного нами анализа демонстрируют возможность разработки автоматизированной методики, которая на предварительном этапе обработки изображений поможет распознать характерные изменения в тканях органов для каждой нозологии, тем самым уменьшая объем работы врача-гистолога.

Таким образом, впервые на основе комплексной статистической обработки проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных диагностики туберкулеза и дана оценка эффективности комплексного обследования больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Проведена оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях для повышения эффективности и унификации работы врача-гистолога, а так же для исключения субъективизма при оценке гистологических препаратов.

Разработан алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа.

Учитывая разработанные стандарты обследования больных с ВИЧ инфекцией [62] и их успешное применение в США, странах Европы и России, возникает необходимость повышения образовательного уровня врачей всех специальностей и включение в программу аккредитации врачей вопросов клиники, диагностики ВИЧ-инфекции в условиях оказания первичной медицинской помощи как в поликлиническом, так и стационарном звене здравоохранения.

Полученные результаты свидетельствуют, что выявленные и унифицированные при комплексной статистической обработке клинические и лабораторные данные у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний не отличаются при легочных и внелегочных формах туберкулеза, а также при поражении ОД другим этиологическим фактором. Для своевременного выявления туберкулезного процесса и оппортунистических заболеваний целесообразно проводить комплексное инструментально-лабораторное обследование больных.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что течение туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических отличий от поражения органов и систем другой этиологии.
2. У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в сочетании с туберкулезом на рентгенограмме выявляли признаки специфического процесса (ТБ) только у 41,1% больных из 1-й группы ($p < 0,001$) и у 28,57% больных 3-й группы, что свидетельствует о недостаточной чувствительности и специфичности применения одного метода лучевой диагностики - рентгенографии.
3. При постановке диагноза у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания среди инструментальных методов обследования наиболее информативным методом является компьютерная томография.
4. Комплексное мультилабораторное обследование в сочетании с современными методами инструментальной диагностики позволяет заподозрить и диагностировать у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез различной локализации на ранней стадии развития.
5. Применение компьютерных методик позволит оптимизировать и унифицировать диагностический процесс у больных ВИЧ-инфекцией и на его основе лечебную тактику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний независимо от клинических проявлений, нарушений показателей уровня иммунного статуса, уровня вирусной нагрузки, этиологических факторов целесообразно проводить мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование для своевременного выявления туберкулезного процесса и оппортунистических заболеваний.
2. Диагностику туберкулеза на ранней стадии, выяснение распространения и активности воспалительного процесса в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний предпочтительно проводить методом компьютерной томографии в рамках комплексной лучевой диагностики.
3. Проведенная оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений для возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях позволит повысить эффективность и унифицировать работу врача-патоморфолога, а так же позволит исключить субъективизм при оценке гистологических препаратов.
4. Разработан алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием метода компьютерного анализа, который поможет своевременно корректировать лечение и повысить его эффективность на ранних этапах.

Список сокращений:

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АРТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВБЛУ- внутрибрюшные лимфатические узлы

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВГА - вирусный гепатит А

ВГЛУ – внутрибрюшные лимфатические узлы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЧ/ТБ-ВИЧ-ассоциированный туберкулез

ВН – вирусная нагрузка

ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ГМ – головной мозг

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

КС – корреляционные связи

КТ – компьютерная томография

КУМ- кислотоустойчивые бактерии

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛУ – лимфатические узлы

ЛЖВ- лица, живущие с ВИЧ

МБТ – микобактерии туберкулеза

НМБ – нетипичные микобактерии

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

ОД - органы дыхания
ОНГМ – отек набухание головного мозга
ОПН – острая почечная недостаточность
ОППН- острая печеночно-почечная недостаточность
ОПЭ – острая печеночная энцефалопатия
ОСЛН – острая сердечно-легочная недостаточность
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦП – пневмоцистная пневмония
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБ - туберкулез
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВГВ –хронический вирусный гепатит В
ХВГД - хронический вирусный гепатит Д
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЧДД – частота дыхательных движений
ЩФ – щелочная фосфатаза

Список литературы

1. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 2008. 43 с.
2. Андреева О.А., Марьяндышев О.А., Низовцева Н.И., Игумнова Е.Г. Анализ всех случаев сочетанной патологии: туберкулез и ВИЧ-инфекция в Архангельской области. Материалы научно-практ. конфер. с междунар. участием «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ- инфекцией»; М., 2007.
3. Атаян А.А. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных с острой интестинальной ишемией: дис. ... канд. мед.наук. М.-, 2013.
4. Бабаева И.Ю., Фролова О.П., Демихова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2007. - №12. – С.38-41.
5. Бабаева, И.Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демихова // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 20–25.
6. Бабаева, И. Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях / И. Ю. Бабаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — No 4. — С. 33–36.
7. Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Герасимов А.Н. и др. Возможности прогнозирования исхода острой интестинальной ишемии в рамках многофакторного регрессионного анализа. Хирургическая практика.-2015.- №3.-С.39–46.
8. Байтугаева С.А. и др. Туберкулез как СПИД-ассоциированное заболевание у ВИЧ-инфицированных в Омской области // Омский научный вестник. – 2005. – Т. 33.- № 4. – С. 16–18.
9. Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... докт. мед.наук. М., 2005.

10. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Герасимов А.Н. и др. Прогнозирование длительности пребывания больных в реанимационном отделении после операций на дуге аорты// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2016. - Т. 9.- № 2. -С. 35-45.
11. Бондаренко В. Н. Клинические особенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (лекция). Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 3(37). С.34-39.
12. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В.С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, No 1. – С. 13–20.
13. Бочкова, Л.Г. Клинические особенности пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей / Л.Г. Бочкова, А.С. Эйберман, Т.А. Гасанова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, No 4. – С. 962–965.
14. Бубочкин, Б. П. Оптимизация выявления, диагностики и профилактики запущенных форм туберкулеза легких / Б. П. Бубочкин, П. Н. Новоселов // Проблемы туберкулеза. — 2003. — №2.—С.24–25.
15. Валиев Р. Ш., Хаертынова И. М., Романенко О. М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза. - 2005. - № 10. - С. 31-34.
16. Васильева Т.Е и др. Легочная патология у больных ВИЧ инфекцией // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 31–35.
17. Ватугин Н.В., Колесников В.С., Тараторина А.А, Ещенко Е.В. Особенности течения у ВИЧ-инфицированных пациентов // Архив внутренней медицины. – 2016. - №1(27). – С.71-76.
18. Вовк А.Д., Антонян С.Н., Поддубный А.Ф. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы 1997.-№ 1 (1). – С.139-140.
19. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.- МИА. -2007.- С.480.

20. Герасимов А.Н. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2015.- Т.14.- № 5(84).- С.6-12.
21. Голубь А.В., Бокарев И.Н., Попова Л.В., Герасимов А.Н. и др. Модель расчета риска венозных тромбозов // Российский кардиологический журнал.- 2019.- Т. 24. -№ 5. -С. 37-43.
- 22.Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ–инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение: Ч. 1. : Туберкулез и пневмоцистная пневмония / Т.Н. Ермак // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 52–56.
23. Загдын З. М., Ковеленов А. Ю., Шабалин В. Н. и др. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированными и не инфицированными ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. - 2010. - Т. 2.- № 1. - С. 70-77.
24. Зимина В.Н. и др.. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8.- № 3. – С. 5–8.
25. Зимина В. Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: автореф. дис...д-ра мед.наук. - М., 2012. - 45 с.
26. Зимина В. Н., Васильева И.А., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р. и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - № 10. - С. 3-10.
27. Зимина В. Н., Кравченко А. В. и др. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83.- № 11. - С. 25-31.
28. Зюзя Ю. Р., Зимина В. Н., Флигиль Д. М. и др. Комплексное морфологическое исследование биопсийного материала у ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на туберкулез - ранний

доказательный метод диагностики: Мат. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям; М., 2001 г. - 23-24 ноября. - С. 45; 212.

29. Калинин А. В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 2010. - 29 с.

30. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Под ред. Джона Бартлетта и Джоэла Галланта (Пер. с англ.). – Балтимор: Изд. бизнес-группа Джонса Хопкинса. – 2007. – 557 с.

31. Комаровская Е.И. и др. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 72–76.

32. Кравченко А.В. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных с ВИЧ – инфекцией. Инфекции, вызываемые другими микобактериями. ВИЧ-инфекция и СПИД / А.В. Кравченко, В.Н. Зимина / Под ред. Покровского В.В. – М., 2013. – С. 160–163.

33. Куделя Л.М. Особенности течения пневмоцистной пневмонии к пациентов с ВИЧ-инфекцией / Л.М. Куделя, В.Г. Каширских, Ю.В. Балабанова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – No 1. – С. 15–19.

34. Лечение ВИЧ-инфекции. 2009г./ Под ред.К.Хоффман, Ю.К.Рокштро.- М.: Валент, 2010.- 648с.

35. Литвинова Н. Г., Кравченко А. В., Шахгильдян В. И. и др. Поражение нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. болезни. - 2004. - № 4. - С. 24-27.

36. Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шагильдян В.И., Груздев Б.М. Течение туберкулеза и особенности его диагностики у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания: Материалы VIII Рос.съезда фтизиатров. М., 2007. С.371–372.

37. Михайлова Н.Р и др. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – No 3. – С. 212–21

38. Мишин, В. Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных / В. Ю. Мишин // Справочник поликлинического врача. — 2010. — № 7. — С. 15-21.
39. Мордык А.В. и др. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6.- № 2. — С. 106–109.
40. Мордык А.В. и др. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7. - № 1. — С. 69–75.
41. Мордык А.В. и др. Оценка влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного лечения туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Дезинфекция. Антисептика. — 2014. — Т. 5.- № 4. — С. 46–50.
42. Мордык А.В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6.- № 3. — С. 51–55.
43. Мордык А.В. и др. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009 – 2012 годы // Медицина и образование в Сибири. — 2013. — № 5. — С. 10–14.
44. Морозова С.В и др. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — С. 24–27.
45. Нестеренко А.В. Клиническое течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Фтизиатрия и пульмонология. -2013. -Том 2 (7). - С.29-33.
46. Оттен Т.Ф. и др. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 8. — С. 57–62.

47. Пантелеева О.В., Нечаев В.В., Иванов А.К. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Санкт-Петербурге: Мат. VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007».- М., 2007. -С.379.
48. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ- инфицированных // Проблемы туберкулеза.- 2007. - №7. - С.16–19.
49. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010.- Т.2. - №1. – С.16-22.
50. Пасечник О.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 88–92.
51. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Флигиль Д.М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях //Арх.патологии. – 2011. - №1. – С.9-12.
52. Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. - М.: Литера; 2016.
53. Перегудова А.Б. и др. Клинические особенности и диагностическое значение лабораторных маркеров церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79.- № 11. – С. 36–39.
54. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство.- М., 2013.- С.144-146.
55. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Дубицкая Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция: Информ.бюллетень. - 2002. -22с.
56. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон / ВОЗ. - 2012. - 36с.
57. Приказ МЗСР РФ № 166 от 17.03.2006 г.
58. Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и заболевания системы дыхания. Вирус иммунодефицита человека / В.В. Рассохин, под ред. Н.А.Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С.126–134.

59. Рахманова А.Г. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом // Клиническая медицина. - 2003.- № 11. - С.71-73.
60. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. и др. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007»; М., 2007.
61. Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Проблемы туберкулеза. - 2007. -№1. - С.22–26.
62. Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи) / Утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. - № 475.
63. Степанова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у больных ВИЧ / Е.В. Степанова О.Н. Леонова, В.И. Кабанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5.- № 2. – С.66–73.
64. Струтынский А.В. и др. // Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С.68–70.
65. Торчинский Н.В. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в родовспомогательных учреждениях: дис... канд. мед.наук. - М., 2003.
66. Форма Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 октября 2019г.» / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.10.2019.pdf>
67. Фролова О.П. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики: автореф. дис... д-ра мед. наук. -СПб, 1998.

68. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Проблемы туберкулеза. – 2002. - №6. – С.30-33.
69. Харькова О.М. Возможности узкоспектральной эндоскопии у хирургических больных с полипами толстой кишки: дис... канд. мед.наук.-М., 2017.
70. Ходош Э.М. Симптом «матового стекла»: клинико- лучевая параллель / Э.М. Ходош, О.А. Ефремова, Д.А. Хорошун // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2014. – Т. 189.- No 18. – С.11–23.
71. Холкина Ю.В. Неонатальная пневмоцистная пневмония / Ю.В. Холкина, М.А. Мартынова // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2013. – Т. 3, No 3. – С.720–722.
72. Шахгильдян В. И., Литвинова Н. Г., Морозова С. В. и др. Клиническое значение обнаружения ДНК МБТ, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - № 4. - С.50-54.
73. Щелканова А.И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: автореф.дис...канд.мед.наук. – М., 2003. – С.24.
74. Яковлев А.А. и др. Анализ клинических проявлений и изменений лабораторных показателей у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10.- No 2. – С.49–55.
75. Ярема И.В., Герасимов А.Н., Лебедева Н.Ф. и др. Автоматизированный анализ изображений полипов толстой кишки // Сеченовский вестник. 2015. - №4.- С.12–16.
76. Askan A.N. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire // Lancet 1995.- V. 345.- P.607-610.

77. Adelman M.W., Tsegaye M., Kempker R.R. et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons using a WHO symptom screen and Xpert® MTB/RIF. *Int.J.Tuberc Lung Dis* / 2015.-19(10).- p.1197–1203.
Doi: 10.5588/ijtld.15.0230. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
78. Ahmad Z., Shameem M. Manifestation of Tuberculosis in HIV Infected Patients // *JACM*.- 2005.- 6(4).- P.302-305.
79. Al-Darraji H.A, Abd Razak H., K.P. Ng, F.L. Altice, A. Kamarulzaman. The diagnostic performance of a single GeneXpert MTB/RIF assay in an intensified tuberculosis case finding survey among HIV-infected prisoners in Malaysia // *PLoS One* 8 (2013) 73717: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073717>.
80. Ammich O. Über die nichtsyphilitische interstitielle pneumonie des ersten kinderalters / O. Ammich // *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin.* – 1938. – V. 302.- P.539-542.
81. Antinori A., Maiuro G., Pallavicini F. et al. Prognostic factors of early fatal outcome and long-term survival in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome // *Eur. J. Epidemiol.* – 1993.- №9.- P.183–189. Doi: 10.1007/BF00158789 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
82. An P. et al. Role of APOBEC3F Gene Variation in HIV-1 Disease Progression and *Pneumocystis Pneumonia* // *PLoS Genet.* – 2016.- 12 (3).- p. 112-125.
83. Atinafu Temesgen Po Hciam DRo Ptapa DMRH, Ethiopia, Addis Ababa University College of Natural and Computational Science Department of Biology (Graduate Programme), 2017.
84. Auld A.F., Blain M., Ekra K.A. et al. Wide variations in compliance with Tuberculosis screening guidelines and Tuberculosis incidence between antiretroviral therapy facilities — Côte d'Ivoire. Dowdy DW, editor // *PLoS One* 2016.-V.11(6):e0157059-. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
85. Auld A.F., Fielding K.L., Gupta-Wright A., Lawn S.D. Xpert MTB/RIF—why the lack of morbidity and mortality impact in intervention trials? // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2016.-V.110.- P.432–444. [[PubMed](#)]

86. Azman A.S., J.E. Golub, D.W. Dowdy. How much is tuberculosis screening worth? Estimating the value of active case finding for tuberculosis in South Africa, China and India // BMC Med. – 2016. -12. - (2014): <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0216-0>.
87. Badie B.M., Mehran M., Izadi M. et al. Comparing radiological features of pulmonary tuberculosis with and without HIV infection // J. AIDS Clinic. Res. – 2012.-V. 3(10).P.188-195.
88. Badri M., Ehrlich R., Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area // J. Tuberc. Lung. Dis.- 2001.-№ 5.- P.225-232.
89. Balcha T.T. et al. Intensified tuberculosis case-finding in HIV-positive adults managed at Ethiopian health centers: diagnostic yield of Xpert MTB/RIF compared with smear microscopy and liquid culture // PLoS One.- 2014.- № 9.- e85478: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085478>.
90. Barthwal M.S., Rajan K.E., Deoskar R.B., Sharma S.K. Extrapulmonary Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus Infection // Med. J. Armed. Forces India. – 2005.- Oct.- № 61(4).- p.340–341.Published online 2011 Jul. 21. - Doi: 10.1016/S0377-1237(05)80059-0
91. Bassett I., Chetty S., Wang B. et al. Intensive TB screening for HIV infected patients ready to start ART in Durban, South Africa: limitations of WHO guidelines, 2009: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Montreal.- Abst. 779.
92. Bedell R.A., Anderson S.T., van Lettow M. et al. High prevalence of tuberculosis and serious bloodstream infections in ambulatory individuals presenting for antiretroviral therapy in Malawi. - 2012. - PLoS One 7:e39347.10.1371/journal.pone.0039347
93. Bekele Tesfaye, Animut Alebel et al. The twin epidemics: Prevalence of TB/HIV co-infection and its associated factors in Ethiopia // A systematic review and meta-analysis // AIDS. - PLoS One. – 2018.- № 13(10): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203986> [PubMed]

94. Ben Nasr S. et al. Extended pulmonary tuberculosis and immunocompetence: causes and consequences // *Tunis Med.* – 2015.- 93 (8-9).- P. 537-42.
95. Bienvenu A., Traore K., Plekhanova I. et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016.V.46. - p.11–17. Doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
96. Boldt M.J., Bai T.R. Utility of lactate dehydrogenase vs radiographic severity in the differential diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia // *J. Chest.* – 1997.-V. 111.- P.1187–1192. Doi: 10.1378/chest.111.5.1187. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
97. Bouza E., Diaz-Lopez M. D., Moreno S. et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection // *Arch. intern. Med.* - 1993. - Vol. 1537.- № 4. - P.496-500.
98. Boyle D. Tuberculosis Diagnostics Technology and Market Landscape: 5th Ed. Vernier: World Health Organization United Secretariat, 2017.
99. By Theo Smart. New laboratory tests to enhance TB diagnosis: Microscopy, LAM and Xpert MTB/RIF used as a drug resistance test // *HATIP.* Issue 193. - 25 May. - 2012. - 11p.
100. Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // *N. Engl. J. Med.* – 2010.- Feb 25.- V.362(8).- P.707-16.
101. Castro K.G. Tuberculosis as an Opportunistic Disease in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus // *Clin. Infect. Dis.*- 1995.- V.21. -No1. - P.66-71.
102. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K. R. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis // *J. Acquir. Immune Defic.Syindr.* - 2011. - Vol. 56. - № 3. - P.230-238.
103. Cattamanchi A., Davis J.L., Worodria W. et al. Sensitivity and specificity of fluorescence microscopy for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009.–13.- P.1130–1136.

[\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

104. Cattamanchi A., Dowdy D.W., Davis J.L et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis // BMC Infect. Dis. - 2009.- V.9. - № 53.

Doi: 10.1186/1471-2334-9-53 [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#)

105. Centers for Disease Control Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. // MMWR. 1987.- V. 36.- P.1–15.

106. Chaisson R.E., Golub J.E. Preventing tuberculosis in people with HIV - no more excuses // Lancet Glob. Health. – 2017. - №5(11).- P.1048–1049.

Doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#)

107. Charles M. Excess and access: The continuing controversy regarding HIV and health care in Africa // AIDS Read.- 2002. - № 12(7).- P.288–92. [\[PubMed\]](#)

108. Churchyard G.J., Fielding K., Roux S., Corbett E.L. et al. Twelve-monthly versus six-monthly radiological screening for active case-finding of tuberculosis: a randomised controlled trial // Thorax. – 2011.- №66(2).- P.134–139.

Doi: 10.1136/thx.2010.139048.

109. Collins K.R., Quinones-Mateu M.E., Toossi Z., Arts E. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression // AIDS Rev.- 2002.- № 4. P.165–176.

110. Corbett E.L. et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic // Arch. Intern. Med. – 2003.- V.163.-P.109-121.

111. Cribbs S.K. et al. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection // Microbiome. – 2016.- № 4 (1).- P.3-7.

112. Da Silva R. M., da Rosa L, Lemos R. N. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4+ T cell counts // J. Bras. Pneumol. - 2006. - Vol. 32.- № 3. - P.228-233.

113. De Almeida L.A., Barba M.F., Moreira A.F. et al. Computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in adult AIDS patients // *Radiol. Bras.*- 2011.- 44(1). – P.13-19.
114. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/Myco**acterium** tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? // *Infect. Immun.*- 2011.- V.79. – P.1407–17. [[PMC free article](#)]
115. Douek D. HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut // *Top HIV Med.* - 2007. - Vol. 15.- № 4. - P.114-117.
116. Duncanson F.P., Hewlett D.Jr., Maayan S. et al. Myco**acterium** tuberculosis infection in the AIDS: a review of 14 patients // *Tuberc.* - 1986. -V.67. - P.295–302.
117. 119. Edwards D., Vogt M., Bangani N. et al. Baseline screening for TB among patients enrolling in an ART service in South Africa, 2009: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infectious.- Montreal.- Abst.780.
118. Elliott A.M., Halwiindi B., Hayes R.J. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia // *J. Trop. Med. Hyg.* – 1993.- V.96.- P.1–11. [[PubMed](#)]
119. Eric Osei, Joyce Der et al. The burden of HIV on Tuberculosis patients in the Volta region of Ghana from 2012 to 2015: implication for Tuberculosis control // [BMC Infect. Dis.](#) – 2017.- 17. – P.504 :<https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12879-017-2598-z>
120. Esmael A. Tuberculosis and Human Immune Deficiency Virus Co-infection in Debre Markos Referral Hospital in Northwest Ethiopia: A Five Years Retrospective Study // *Journal of AIDS & Clinical Research.* - 2013.- № 04(12).
121. Feasey N.A., Banada P.P. et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms Myco**acterium** tuberculosis bacteremia as an indicator of poor prognosis // *Journal Clin. Microbiol.* – 2013.- V.51(7).- P.2311-6. Doi: 10.1128/JCM.00330-13. Epub 2013 May 15. PMID: [PMC3697654](#)

122. Fennelly K.P., Morais C.G., Hadad D.J. et al. The small membrane filter method of microscopy to diagnose pulmonary tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* - 2012. -V.50. – P.2096–2099. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
123. Fernandez P., Torres A., Miro J.M. et al. Prognostic factors influencing the outcome in pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS // *Thorax.* – 1995.-V.50.-P.668–671: Doi: 10.1136/thx.50.6.668. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
124. Fillatre P., Decaux O., Jouneau S. et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients // *Am. J. Med.* – 2014.-V.127.-P.1242-17: Doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
125. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: Policy Statement. Geneva: WHO, 2011. -12 p.
126. Ford N., Matteelli A., Shubber Z. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J. Int. AIDS Soc.* -2016.- V.19.- P.207-14.
127. Fox-Lewis A., Brima N., Muniina P. et al. Tuberculosis screening in patients with HIV: an audit against UK national guidelines to assess current practice and the effectiveness of an electronic tuberculosis-screening prompt // *Int. J. STD AIDS.* – 2016.- V.27(10).- P.901–905.
128. Gao J., Zheng P., Fu H. Review Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.*- 2013.-8(5): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064915>
129. Gonzalez-Lopez A., Drona F., Alonso-Sanz M. Clinical significance of splenic tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* -1997.-24(6).- P.1248–1251: [[PubMed](#)]
130. Getachew K., Abebe T., Kebede A., Mihret A., Melkamu G. Performance of LED fluorescence microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV positive individuals in Addis Ababa, Ethiopia // *Tuberc. Res. Treat.*- 2015: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/794064>

131. Getahun H., Harrington M., O'Brien R., Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes // *Lancet*.- 2007.- Vol.369 (9578).- P.2042-2049.
132. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response // *Clin. Infect. Dis.* - 2010.- V.50 (3).- P.201–207.
133. Getahun H., Kittikraisak W., Heilig C.M., et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies // *PLoS Med.* – 2011.- 8(1).
134. Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis // *AIDS*. -2015.-V.29.-P.1987–2002.
135. Gupta-Wright A., Corbett E.L., Oosterhout J.J. et al. Urine-based screening for tuberculosis: a randomized trial in HIV-positive inpatients (the STAMP trial) // Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI).- Boston, 2018. www.croiconference.org/sessions/urine-based-screening-tuberculosis-randomized-trial-hiv-positive-inpatients.
136. Hadad D.J., Morais C.G., Vinhas S.A. et al. Evaluation of processing methods to equitably aliquot sputa for mycobacterial testing // *J. Clin. Microbiol.* – 2012.- V.50.- P.440–1442: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
137. Haaga J.R., Dogra V.S., Forsting M. et al. Imaging of the Chest: CT and MRI of the Whole Body // Elsevier.- 2009.-№ 5(1). -P.906-911.
138. Haramati L.B., Jenny-Avital E.R., Alterman D.D. Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis // *Clin. Radiol.* – 1997.- № 52(1).- P.31-35.
139. Hart C.A., Beeching N.J., Duerdan B.I. Tuberculosis into the next century // *J. Med. Microbiol.* -1996.- № 44. - P.1–3.

140. Ho J., Fox G.J., Marais B.J. Passive case finding for tuberculosis is not enough // *International Journal of Mycobacteriology*. -2016.- № 5(4). - P.374–378: Doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.023. [[PubMed](#)]
145. Ho J. et al. Reassessment of the positive predictive value and specificity of Xpert MTB/RIF: a diagnostic accuracy study in the context of community-wide screening for tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* – 2016.-№ 16(9). – P.1045-1051: Doi: 10.1016/S1473-3099(16)30067-6
146. Ikezoe J., Takeuchi N., Johkoh T. et al. CT appearance of pulmonary tuberculosis in diabetic and immunocompromised patients: Comparison with patients who had no underlying disease // *AJR.* – 1992. -№ 159. – P.1175-79.
147. Inayat N., Shah R.H., Hamza A. Comparative study of lower lung field tuberculosis with diabetics and non-diabetics by radiographs Supplement // *Chest Medicine*.- 2010.-№ 16(1). -P.125-27.
148. Im J.G., Itoh H., Shim Y.S. et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings - early active disease and sequential change with antituberculous therapy// *Radiology*.- 1993.- №186. – P.653-660.
149. Im J.G., Itoh H., Han M.C. CT of pulmonary tuberculosis *Semin Ultrasound // CT MR.* – 1995.- №16. – P.420-34.
150. Jacob S.T., Moore C.C., Banura P. et al. Severe sepsis in two Ugandan hospitals: a prospective observational study of management and outcomes in a predominantly HIV-1 infected population.// *PLoS One.* - 2009. – №4. e7782.10.1371/journal.pone.0007782
151. Jacob S.T., Pavlinac P.B., Nakiyingi L. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of HIV-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda—high frequency, low clinical suspicion and derivation of a clinical prediction score // *PLoS One.* – 2013. - №8: e70305.
152. Jasmer R.M., Gotway M.B., Creasman J.M. et al. Clinical and radiographic predictors of the etiology of computed tomography-diagnosed intrathoracic lymphadenopathy in HIV-infected patients // *J. Acquir. Immune Defic.Syindr.* – 2002. - №31.- P.291-298.

153. Jeong Y.J., Lee K.S. Pulmonary tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management // AJR. – 2008.-V.191. – P.834-44.
154. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. UNAIDS, 2017.http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
155. Johnson J.L., Vjecha M.J., Okwera A. et al. Impact of human immunodeficiency virus type-1 infection on the bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda. Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 1998. - № 2. – P.397–404. [[PubMed](#)]
156. Johnson N.M. Pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome // Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.). – 1985. - № 290. -P.1299–1301.
Doi: 10.1136/bmj.290.6478.1299. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
157. Joung Ha Park, Jooae Choe et al. Clinical Characteristics and Radiologic Features of Immunocompromised Patients With Pauci-Bacillary Pulmonary Tuberculosis Receiving Delayed Diagnosis and Treatment:[Open Forum Infect Dis.](#) – 2019.-№ 6(2): Doi: [10.1093/ofid/ofz002](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz002)
158. Julio César Mantilla Hernández, Kihara Alejandra Jerez Torra. Opportunistic Infections in Patients with HIV/AIDS at the Hospital Universitario de Santander: An Anatomopathological Study in the Period 2004–2016. [Open Forum Infect Dis.](#)- 2017.- №4 (1).- P.216–217: Doi: 10.1093/ofid/ofx163.438
159. Kamath R., Sharma V., Pattanshetty S. et al. HIV–TB coinfection: clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in southern India // [J. Lung India.](#) – 2013.-№30(4).- P.302–306.
Doi: 10.4103/0970-2113.120605. [[PubMed](#)]
160. Keiper M. D., Beumont M., Elshami A. et al. CD4 T-lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection // [Chest.](#) - 1995. -Vol.1 (1). - P.74-80.

161. Kibret K.T., Yalew A.W., Belaineh B.G. et al. Determinant factors associated with occurrence of tuberculosis among adult people living with HIV after antiretroviral treatment initiation in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study// PloS one. – 2013. - № 8(5).e64488 10.1371/journal.pone.0064488. Pubmed Central PMCID: 3660598.
162. Klautau G. B., Kuschnaroff T. M. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in San-Paulo, Brazil // Braz. J. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 9(6). - P.464-478.
163. Kohli M., Schiller I., Dendukuri N., Dheda K. XpertMTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018.- №8: Doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2. Review. PMID: 30148542
164. Koh D.M., Burn P.R., Mathews G. et al. Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients // Can. Assoc. Radiol. – 2003.-№ 54.-P.45–50.
165. Kranzer K., Houben R.M., Glynn J.R. et al. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2010. -№10(2). – P.93–102: Doi: 10.1016/S1473-3099(09)70326-3.
166. Kudoh S., Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli // Bull. WHO. - 1974. - №51. – P.71–82: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
167. Kumar A.M. et al. HIV-infected presumptive tuberculosis patients without tuberculosis: How many are eligible for antiretroviral therapy in Karnataka, India // J. Epidemiol. Glob.Health. – 2016.-№1. – P.2210-2236.
168. Lawn S.D., Edwards S.D., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease // AIDS. – 2009.-№ 23.- P.1875–1880: [[PubMed](#)]

169. Lee M.P., Chan J.W., Ng K.K. et al. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients // *Respirology*.-2000.- № 5.- P.423–426: [[PubMed](#)]
170. Leung A.N., Brauner M.W., Gamsu G. et al. Pulmonary tuberculosis: Comparison of CT Findings in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Patients // *Radiology*.-1996.-№ 198. -P.687-91.
171. Long R., Maycher B., Scalcini M. et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for HIV type 1 // *Chest* . - 1991. - № 99.- P.123-127.
172. Lönnroth K., Corbett E., Golub J. et al. Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations state of the art series // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*.- 2013.- № 17(3). – P.289–298.
Doi: 10.5588/ijtld.12.0797. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
173. Lung C. et al. Pneumocystis pneumonia in non-HIV children: A 10-year Retrospective Study // *Clin. Reshir.J*. – 2016.– P.1-7.
174. Melkamu H., Seyoum B., Dessie Y. Determinants of Tuberculosis Infection among Adult HIV Positives Attending Clinical Care in Western Ethiopia: A Case-Control Study // *AIDS Res. Treat*. -2013. - № 2013.-P.1–7: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
175. Marais B.J. et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts // *Lancet Infect. Dis*. -2013.-№13.- P.436–448: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70015-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70015-X).
176. Markowitz N., Hansen N., Wilcosky T. et al. Tuberculin and allergy skin testing in HIV seropositive and HIV seronegative persons // *Ann. Intern. Med*. - 1993. - Vol. 119. - P.185-193.
177. Maruza M., Arraes R., Ximenes A. et al. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil // *J. Bras. Pneumol*. - 2008. - Vol. 34(№ 6). -P.394-403.
178. Mathur M., Badhan RK., Kumari S. et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis - a comparative study between immunocompromised and

immunocompetent patients // J. Clin. Diagn. Res. - 2017.- № 11. -P.6–9: [[PMC free article](#)]

179. Metcalfe J. Z., Everett C. K., Steingart K. R. et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // J. Infect. Dis. -2011. -Vol.204 (№ 4).- P.1120- 1129.

180. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica 11 December 2012, posting date Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Ministério da Saúde, Brazil: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_laboratorio_tb_3_9_10.pdf

181. Modjarrad K., Vermund S.H. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review // Lancet Infect. Dis. -2010.-№ 10. -P.455–463.

182. Moller M., Hoal E.G. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.).- 2010. - № 90. – P.71–83.

183. Mtei L., Matee M., Herfort O. et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania // Clin. Infect. Dis. -2005.-№ 40(10).- P.1500-7.

184. Mukadi Y.D., Maher D., Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa // AIDS. -2001.-№ 15. – P.143–152: Doi: 10.1097/00002030-200101260-00002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

185. Mulugeta Dalbo T.A. Incidence and Predictors of Tuberculosis among HIV/AIDS Infected Patients: A Five-Year Retrospective Follow-Up Study // Adv. Infect. Dis. -2016.-№ 6.-P.70–81: Doi: 10.4236/aid.2016.62010.[[CrossRef](#)]

186. Nassem A., Wasim S., Shamrez K. High resolution computed tomographic patterns in adults with pulmonary tuberculosis // Journal of The College of Physicians and surgeons Pakistan.- 2008.- № 18(11). -P.703-7.

187. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N. et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention Infectious Diseases Society of

American clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases*.-2016. - № 63(7). -P.147-95: DOI: [10.1093/cid/ciw376](https://doi.org/10.1093/cid/ciw376)

188. Ngwira L.G., Khundi M., Barnes G.L. et al. Screening for tuberculosis with Xpert MTB/RIF versus fluorescent microscopy among people newly diagnosed with HIV in rural Malawi: a cluster-randomized trial: 9th IAS Conference on HIV Science, Paris, France, 2017.- Abst. № 2723.

189. Oni T., Burke R., Tsekela R. et al. High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: implications for TB screening // *Thorax*. -2011.- № 66(8).- P.669-73.

190. Palmieri F., Girardi E., Pellicelli A.M. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear // *Infection*. -2002. - № 30. – P.68-74.

191. Pitchenik A. E., Rubinson A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS // *Am. Rev. Respir. Dis*. - 1985. - Vol. 31. - P.393-396.

192. Pepper T., Joseph P., Mwenya C. et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2008.- № 124. -P.397-403.

193. Pithie A. D., Chicksen B. Fine-needle extra thoracic lymph node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340 (№ 8834-8835). -P.1504-1505.

194. Podlekareva D.N. et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study // *Lancet HIV*. – 2016. - № 3(3). -P.120-131.

195. Poprawski D., Pitisuttitum P., Tansuphasawadikul S. Clinical presentation and outcomes of TB among HIV-positive patients // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. -2000. -№ 31(1). – P.140–142: [[PubMed](#)]

196. Porcel-martin A., Rendon-Unceta P., Bascunana-Quirell A. Focal Splenic lesions in patients with AIDS: Sonographic findings // *Abdom. Imaging.* -1998. - 23(2).- P.196–200. [[PubMed](#)]
197. Prado D., Miranda A., Souza F. et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study // *BMC Infect. Dis.* -2014.-№ 14. - P.415: Doi: 10.1186/1471-2334-14-415. [[PubMed](#)]
198. Quincó P., Bühler-Sékula S., Brandão W. et al. Increased sensitivity in the diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients through small membrane filter method of microscopy // *J. Clin. Microbiol.* -2013. -№ 51(9).- P.2921–2925.
199. Reddy E.A., Shaw A.V., Crump J.A.. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* - 2010.-№ 10. -P.417–432.
200. Reid M.J., Shah N.S. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings // *Lancet Infect Dis.* -2009. -№ 9.- P.173–184: [[PubMed](#)]
201. Riou C., Bunjun R., Müller T.L. et al. Selective reduction of IFN- γ single positive mycobacteria-specific CD4+ T cells in HIV-1 infected individuals with latent tuberculosis infection // *Tuberculosis (Edinb.)*.- 2016.-№ 101.- P.25–30.
202. Rojas S., Solari L., Herrera C. et al. Challenges of diagnosis and management of tuberculosis and HIV coinfection in resource-limited settings: a caser Report from Lima, Peru // *J. Internat. Associat.Physic. in AIDS Care.*- 2008. Vol. 7(№ 5). -P. 232-237.
203. Rosen M.J., Clayton K., Schneider R.F. et al. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997.- №155. -P.67–71: Doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001291. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
204. Roux A., Canet E., Valade S. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France // *Emerging Infect Dis.*-2014.-№ 20. -

P.1490–1497: Doi: 10.3201/eid2009.131668. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

205. Samb B., Sow P.S., Kony S. et al. Risk factors for negative sputum acidfast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. -Vol. 34. - P.330-336.

206. Samuelson D.R. et al. Oral Immunization of Mice with Live *Pneumocystis murina* Protects against *Pneumocystis Pneumonia* // *J. Immunol.* -2016.- № 196(6).- P.2655-65.

207. San K.E., Muhamad M. Pulmonary Tuberculosis in HIV infection: The Relationship of the Radiographic Appearance to CD4 T-Lymphocyte Count Malays // *J. Med. Sci.*-2001.- № 8(1). – P.34-40.

208. Santin M., Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* - 2012. - Vol.7(3).

209. Saurborn D.P., Fishman J.E., Boissele P.M. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS // *J. Thorac. Imaging.* -2002. -№ 17. -P.28-33.

210. Schmidt J.J., Lueck C., Ziesing S. et al. // *Critical Care.* -2018. -№ 22.- P.307

211. Sepkowitz K.A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome // *Clin. Infect. Dis.* – 2002.-№ 34. -P.1098–1107: Doi: 10.1086/339548. [[PubMed](#)]

212. Sehgal I.S., Dhooria S., Aggarwal A.N. et al. Diagnostic performance of Xpert MTB/RIF in tuberculous pleural effusion: systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Microbiology.*- 2016.- № 54(4). -P.1133-6.

213. Selwyn P.A., Hartel D., Lewis V.A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection // *N. Engl. J. Med.* -1989. - № 320.- P.545–550.

214. Seyler C. et al. Risk Factors for Active Tuberculosis after Antiretroviral Treatment Initiation in Abidjan // *American. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2005. -№ 17.- P.123–127: Doi: 10.1164/rccm.200410-1342OC.

215. Sezgin E., Van Natta M.L., Thorne J.E. et al. Longitudinal Studies of the Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Secular trends in opportunistic infections, cancers and mortality in patients with AIDS during the era of modern combination antiretroviral therapy // *HIV Med.* -2018.-№19(6).-P.411-419: [[PubMed](#)]
216. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting // *J. Acquir. Immune Defic.Syindr.* - 2009. - Vol. 52. -№ 2. - P.145-151.
217. Shah M., Hanrahan C., Wang Z.Y. et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*- 2016. - Issue 5. DOI: [10.1002/14651858.CD011420.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011420.pub2)
218. Shapiro A.E., Chakravorty R., Akande T. et al. A systematic review of the number needed to screen to detect a case of active tuberculosis in different risk groups // *World Health Organization.* -2013.
219. Shafer R. W., Goldberg R., Sierra M. et al. Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS // *Amer. Rev. Respir. Dis.* -1989. -Vol. 140. - P.1611-1613.
220. Shriner K. A., Mathisen G. E., Goetz M. B. et al. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with HIV and seronegative controls // *Clin. Infect. Dis.* - 1992. - Vol. 15. - P.601-605.
221. Small Peter M., Selcer Uzi M. Human Immunodeficiency virus and Tuberculosis. In: David Schlossberg., editor. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections.* 4th W.B Saunders Company; Philadelphia:-1999. -P. 332–334.
222. Smithwick R.W., Stratigos C.B. Acid-fast microscopy on polycarbonate membrane filter sputum sediments // *J. Clin. Microbiol.* - 1981.- №13.- P.1109–1113: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

223. Sonnenberg P. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners // *J. Infect. Dis.* -2005.- № 191. -P.150-158.
224. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1: DOI: [10.1002/14651858.CD009593.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3)
225. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J. et al. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 1CD009593.
226. Stephen D.Shafran. Opportunistic infections in HIV-infected patients // *Can. J. Infect. Dis.* – 1992. - № 3(2).-P. 82–87: PMID: 22529738
227. Sterling T.R. et al. Risk Factors for Tuberculosis after Highly Active Antiretroviral Therapy Initiation in the United States and Canada: Implications for Tuberculosis Screening // *J. Infect. Dis.* -2011.- № 204.- P.893–901: Doi: [10.1093/infdis/jir421](https://doi.org/10.1093/infdis/jir421).
228. Sun J., Su J., Xie Y. et al. Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with *Pneumocystis pneumonia* // *J. Immunol. Res.* -2016.-№2016.- P.1583910–1583951: Doi: [10.1155/2016/1583951](https://doi.org/10.1155/2016/1583951).
229. Swaminathan S., Paramasivan C.N., Kumar S.R. et al. Unrecognised tuberculosis in HIV-infected patients: sputum culture is a useful tool // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* -2004.-№ 8.- P.896–898: [[PubMed](#)]
230. Thapa B., Reza L.W., Kumar A.M. et al. Light Emitting Diode Fluorescence Microscopy increased the detection of smear-positives during follow-up of tuberculosis patients in India: Program implications // *BMC Res. Notes.* -2015.-№ 8. - P.596: <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-015-1584-z>
231. Theron G., Venter R., Calligaro G. et al. Xpert MTB/RIF results in patients with previous tuberculosis: can we distinguish true from false positive results? // *Clinical Infectious Diseases.* - 2016.- № 62. -P.995–1001.

232. Tiberi S., Carvalho A.C., Sulis G. et al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection // *Presse Med.* -2017.-№ 46. – P.23–39:
Doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.017.
233. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease // *J. Infect. Dis.* -2003.- № 88(8).- P.1146–1155.
234. USAID Report on the twin epidemics: HIV AND TB Co-infection:
<https://www.usaid.gov/news-information/fact-sheets/twin-epidemics-hiv-and-TB-co-infection>. 2014
235. US Department of Health and Human Services, Public Health Service Centre for Disease Control Tuberculosis in the United States; June 1980.- P.250–556. Publication No (CDC) 808322.
236. Vaccine-Induced Immunogenicity and Protection Against Pneumocystis Pneumonia in a Nonhuman Primate Model of HIV and Pneumocystis Coinfection / H.M. King, K.A. Norris // *J. Inf. Dis.*- 2016. - № 7.- P.32-49.
237. Vanek J., Jirovec O. Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by *Pneumocystis carinii* // *Zentralbl. Bakteriol.Parasitenkd.Infektionskr.Hyg.* – 1952.- № 158.- P.120–127: [PubMed]
238. Van Crevel R., Ottenhoff T.H., van der Meer J.W. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Microbiol.*-2002.- Rev. 15.- P.294–309:
Doi:10.1128/CMR.15.2.294-309.2002 [PMC free article] [PubMed]
239. Venkatesh K.K., Swaminathan S., Andrews J.R. et al. Tuberculosis and HIV co-infection: screening and treatment strategies // *Drugs.*- 2011.- № 71(9). - P.1133–1152: Doi: 10.2165/11591360-000000000-00000.
240. Von Reyn C. F.The significance of bacteremic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries / C. F. Von Reyn // *AIDS.* - 2009. -Vol. 13. -P.2193–2195.
241. Walzer P.D., Perl D.P., Krogstad D.J. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features // *Ann. Intern.*

- Med. -1974.-№ 80.- P.83–93: Doi:10.7326/0003-4819-80-1-83. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)]
242. Whalen C., Horsburgh C.R., Hom D. et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1995.- № 151.- P.129–135.
243. WHO. World Health Organization; Geneva, 2018 // *Global tuberculosis report.*- 2018. - P.1: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
244. WHO. World Health Organization; Geneva, 2018 // *Global tuberculosis report.*- 2018.- P.3-4.
245. WHO. *Global tuberculosis report, 2016* // World health organization: Geneva, Switzerland, 2016; WHO/HTM/TB/2015.22.
246. Wilkinson D., Sturm A.W. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting: the value of sputum concentration // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*- 1997.- № 91. -P.420–421.
247. Wood R., Middelkoop K., Myer L. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -2007.- № 175. – P. 87–93. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
248. World Health Organization. *The end TB strategy* / Geneva, Switzerland, 2015.
249. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities // *Guidelines for national programmes and other stakeholders*; Geneva, Switzerland, 2012. WHO/HIV/2012.1.
250. World Health Organization. *Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide*; Geneva, Switzerland, 2015. WHO/HTM/TB/2015.16
251. World Health Organization. *Fluorescent Light-Emitting Diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: Policy statement*. Accessed: February 4, 2016:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44602/1/9789241501613_eng.pdf?ua=1&ua=1
252. Wright C.A., Hesselink A.C., Bamford C. et al. Fine-needle aspiration biopsy: a first-line diagnostic procedure in pediatric tuberculosis suspects with peripheral

- lymphadenopathy?// International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.- 2009. -V.13(11).- P.1373-9.
253. Xia H., Song Y.Y., Zhao B. et al. Multicentre evaluation of Ziehl-Neelsen and lightemitting diode fluorescence microscopy in China // Int. J. Tuber. Lung Dis.- 2013.- № 17.- P.107-12 : <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0184>
254. Yap Boum I.I., Soyeon Kim, Patrick Orikiriza et al. Diagnostic Accuracy of the Small Membrane Filtration Method for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High-HIV-Prevalence Setting// J. Clin. Microbiol. -2016.-V. 54(6).- P.1520–1527. PMID: PMC4879284; DOI:10.1128/JCM.00017-16
255. Zumla A., Raviglione M., Hafner R. et al. Tuberculosis // N. Engl. J. Med.- 2013.- V. 368. -P.745–755.
Doi:10.1056/NEJMra1200894. [[PubMed](#)]
256. <https://spid.center/ru/articles/327>
257. http://www.who.int/tb/challenges/hiv/factsheet_hivtb_2011update.pdf
258. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/pressstatement/2012/03/20120302_PS_HIV_TB_en.pdf
259. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11946&phrase_id=1871324
260. [http://1mgmu.com/nau/epid%20\(84\)6-12.pdf](http://1mgmu.com/nau/epid%20(84)6-12.pdf)

Основные показатели периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Показатели	4А+Б		4В		р (дисп. анализ)		р ¹ (Манн-Уитни)		Референсные значения	р (4АБ с референсными значениями)		р (4В с референсными значениями)	
	1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2
Период													
Гемоглобин (г/л)	110,89 ±4,3	104,86 ±6,37	106,25 ±3,08	101,31 ±2,68	0,43	0,575	0,545	0,556	117-174	0,146	0,057	<0,001	<0,001
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,7 ±0,18	3,34±0,25	3,85 ±0,13	3,4 ±0,15	0,535	0,829	0,69	0,6	3,80-5,80	0,556	0,066	1	0,008
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	272,67 ±24,67	257,08 ±33,76	271,35 ±14,58	236,76 ±15,04	0,964	0,569	1	0,598	160-360	1	1	1	1
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,28 ±0,72	5,2 ±0,73	7,78 ±0,56	5,4 ±0,73	0,642	0,901	0,15	0,45	4,0-9,0	1	1	1	1
Эозинофилы (%)	2,25 ±0,95	6,28 ±1,43	3,23 ±0,52	6,95 ±0,88	0,548	0,7	0,519	0,49	0,5-5	1	0,845	1	0,28
Палочкоядер. (%)	6,28 ±1,43		6,95 ±0,88		0,7		0,49		1-6	0,845		0,28	
Сегментоядер. (%)	69,16 ±2,27	16,09 ±1,53	66,28 ±1,97	17,41 ±1,21	0,428	0,564	1	0,918	45-72	1	0,057	1	0,189
Лимфоциты (%)	23,3 ±2,8	7,82 ±1,02	22,4 ±2,3	6,36 ±0,39	0,899	0,106	0,752	0,37	19-37	0,125	1	0,139	1
Моноциты (%)	10,6 ±3,03	48,18 ±6,9	7,78 ±0,791	51,79 ±4,39	0,27	0,668	0,368	0,7	3-11	1	<0,001	1	<0,001
СОЭ (мм/час)	48,18± 6,99	89 ±9,08	51,79 ±4,39	63,55 ±8,07	0,668	0,188	0,698	0,210	до 10 у м до 15 у ж	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

В таблице 11 величина р - достоверность различия средних, полученная при помощи дисперсионного анализа, р¹ – достоверность различия средних рангов, полученная при помощи критерия Манн-Уитни.

Основные биохимические показатели у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Показатели	4А+4Б		4В		р (дисп. Анализ)		р ¹ (Манн-Уитни)		Референсные значения	р (4АБ с референсными значениями)		р (4В с референсными значениями)	
	1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2
Период													
Общ.белок	72,16 ±1,38	75,03 ±2,25	72,19 ±1,29	71,03 ±1,46	0,99	0,887	0,771	0,244	66-83	1	1	1	1
Общ.бил	28,69 ±11,52	18,71 ±10,39	12,93 ±1,86	20,96 ±7,62	0,034	0,887	0,039	0,853	5-21	0,505	1	1	1
Пр.бил	13,43 ±10,66	29,07 ±28,57	13,01 ±6,82	21,62 ±12,07	0,98	0,818	0,531	0,418	0-3,4	0,347	0,369	0,159	0,131
АЛТ	31,34 ±4,45	46,99 ±6,45	38,34 ±5,38	51,45 ±10,25	0,469	0,823	0,423	0,138	0-50	1	1	1	0,888
АСТ	53,64 ±6,5	50,67 ±6,63	65,15 ±9,64	65,63 ±11,73	0,501	0,511	0,737	0,305	0-50	0,575	0,92	0,116	0,182
ЩФ	111,18 ±10,35	160,16 ±44,74	155,55 ±19,75	174,5 ±33,41	0,188	0,845	0,482	0,742	30-120	1	0,369	<0,001	<0,001
ГГТ	142,88 ±47,42	178,98 ±64,22	133,55 ±29,13	138,01 ±25,23	0,875	0,503	0,367	0,492	0-55	0,064	0,054	0,007	0,001
ЛДГ			1073,3 ±812,8		0	0	0	0	23-220	0	0	0,196	0
сыв.железо	7,63 ±3,28	0 ±0	5,85 ±2,25	4,5 ±1,5	0,661	0	0,724	0	10,7-32,2	0,35	0	0,031	<0,001
холестерин	3,11 ±0,4	3,35 ±0,69	3,49 ±0,32	4,71 ±0,6	0,57	0,292	0,616	0,297	0-5,20	1	1	1	1
Глюкоза	5,33 ±0,15	4,78 ±0,2	5,35 ±0,23	5,16 ±0,37	0,971	0,643	0,131	0,909	4,10-5,9	1	1	1	1
Амилаза	78,17 ±14,46	109,84 ±17,01	77,49 ±5,81	86,03 ±6,75	0,96	0,153	0,777	0,153	28-100	1	0,563	1	1

Показатели	4А+4Б		4В		р (дисп. Анализ)		р ¹ (Манн-Уитни)		Референсные значения	р (4АБ с референсными значениями)		р (4В с референсными значениями)	
	1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2
Мочевина	6,74 ±1,91	4,64 ±0,64	6,66 ±0,61	7±0,8	0,957	0,149	0,154	0,168	2,8-7,2	1	1	1	1
Креатинин	84,26 ±5,24	0	97,52 ±8,47	0	0,369	0	0,651	0	58-110	1	0	1	0

Таблица 13

Основные показатели коагулограммы у больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А+4Б и 4В.

Показатели	4А+4Б		4В		р (дисп. Анализ)		р (Манн-Уитни)		Референсные значения	р (4АБ с референсными значениями)		р (4В с референсными значениями)	
	1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2
Протромбиновый индекс (%)	79,84 ±3,12	84,78 ±3,86	81,92 ±1,43	82,39 ±2,78	0,501	0,688	0,729	0,932	80-100	0,959	1	1	1
Фибриноген	6,25 ±0,7	4,47 ±0,77	5,63 ±0,36	6,61 ±2,5	0,422	0,656	0,461	0,661	2,5-4,5	0,013	0,969	0,002	0,397

Основные клинические симптомы у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения.

Жалобы	1-я группа (N=74)		2-я группа (N=22)		3-я группа (N=7)		4-я группа (N=7)		5-я группа (N=3)		Достоверность различия частот р
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
боль в грудной клетке при дыхании	18	24,32	9	42,86	4	57,14	1	14,29	1	33,33	0,190
слабость	69	93,24	22	100,00	7	100,00	6	85,71	2	66,67	0,162
потливость	24	32,43	7	33,33	1	14,29	1	14,29	1	33,33	0,743
озноб	35	47,30	8	38,10	3	42,86	4	57,14	2	66,67	0,833
головная боль	12	16,22	2	9,52	1	14,29	1	14,29	1	33,33	0,851
головокружение	15	20,27	2	9,52	3	42,86	2	28,57	1	33,33	0,370
тошнота	20	27,03	9	42,86	3	42,86	0	0,00	1	33,33	0,233
рвота	9	12,16	4	19,05	1	14,29	0	0,00	1	33,33	0,593
снижение аппетита	14	18,92	2	9,52	1	14,29	4	57,14	0	0,00	0,062
жжение в пищеводе (боль при глотании)	6	8,11	3	14,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,628
субфебрильная лихорадка	13	17,57	5	23,81	0	0,00	3	42,86	1	33,33	0,246
фебрильная лихорадка	56	75,68	15	71,43	7	100,00	3	42,86	1	33,33	
одышка при физической нагрузке	27	36,49	7	33,33	5	71,43	2	28,57	1	33,33	0,170
одышка в покое	5	6,76	5	23,81	1	14,29	0	0,00	0	0,00	
непродуктивный кашель	21	28,38	4	19,05	2	28,57	1	14,29	2	66,67	0,174
продуктивный кашель	23	31,08	13	61,90	4	57,14	2	28,57	0	0,00	
снижение массы тела менее 10%	17	22,97	7	33,33	2	28,57	2	28,57	1	33,33	0,568

Жалобы	1-я группа (N=74)		2-я группа (N=22)		3-я группа (N=7)		4-я группа (N=7)		5-я группа (N=3)		Достоверность различия частот p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
снижение массы тела более 10%	40	54,05	10	47,62	4	57,14	2	28,57	0	0,00	
запор	2	2,70	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,670
кашицеобразный стул	6	8,11	2	9,52	0	0,00	1	14,29	0	0,00	
частый жидкий стул	15	20,27	8	38,10	0	0,00	2	28,57	0	0,00	
ДН 1 степени	5	6,76	2	9,09	2	28,57	0	0,00	0	0,00	0,005
ДН 2 степени	1	1,35	5	22,7	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
ДН 3 степени	1	1,35	2	9,09	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Лимфоаденопатия периф.ЛУ	15	20,27	4	19,05	3	42,86	1	14,29	1	33,33	0,453
Лимфоаденопатия центр.ЛУ	15	20,27	1	4,76	1	14,29	2	28,57	1	33,33	
Лимфоаденопатия центр. и периф.ЛУ	22	29,73	5	23,81	2	28,57	3	42,86	0	0,00	
Нарушение сна: плохое засыпание	5	6,76	4	18,18	2	28,57	0	0,00	0	0,00	0,014
Нарушение сна: кошмарное сновидение	1	1,35	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,33	
Нарушение сна: бессонница	2	2,70	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

Сопутствующие заболевания у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения.

Диагноз	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		p
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	
ХВГС	52	70,27	9	40,91	2	28,57	3	50,00	3	100,00	0,019
ХВГВ	2	2,78	3	13,64	0	0,00	0	0,00	1	33,33	0,058
ХВГD	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0,019
Сепсис	1	1,35	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0	0,00	0,14
Атипичный микобактериоз различной локализации	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0,004
В-лимфома	1	1,35	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,972
Бактериальный эндокардит	2	33,33	1	33,33	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,716
Недостаточность трикуспидального клапана	2	40,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,576
Перикардит	4	80,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,513
Энцефалит	12	16,20	4	18,18	0	0,00	2	28,60	0	0,00	0,744
Полинейропатия	13	17,57	4	18,18	1	14,29	1	14,29	0	0,00	0,951

Диагноз	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		p
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	
Гидроторакс	6	8,45	1	4,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,905
Пневмоторакс	0	0,00	1	4,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,405
Цирроз печени	12	17,91	2	10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,473
Анемия	56	77,10	16	72,70	6	85,70	7	100,00	0	0,00	0,074
Хронический панкреатит	32	43,24	13	59,09	5	71,43	5	71,43	0	0,00	0,109
Хронический бронхит	25	33,78	11	50,00	4	57,14	3	42,86	1	33,33	0,566
Псориаз	2	2,70	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,904
пиелонефрит	2	2,70	1	4,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,946
асцит	4	5,41	1	4,76	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,921
плеврит	20	27,03	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0	0,00	0,127

Оппортунистические инфекции больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения.

Диагноз	1-я группа (N=74)		2-я группа (N=22)		3-я группа (N=7)		4-я группа (N=7)		5-я группа (N=3)		p
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	
Себорейный дерматит	13	17,57	3	13,64	1	14,29	1	14,29	0	0,00	0,95
Орофарингеальный кандидоз	53	71,62	22	100,00	7	100,00	6	85,71	1	33,33	0,129
Кандидоз пищевода	13	17,81	5	22,73	0	0,00	5	71,43	0	0,00	0,074
Кандидоз наружных половых органов	2	2,70	1	4,55	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0,577
Волосатая Лейкоплакия языка	0	0,00	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0	0,00	0,003
Контагиозный Моллюск	0	0,00	0	0,00	1	14,29	0	0,00	0	0,00	0,003
ЦМВИ	13	19,70	18	81,82	5	83,33	7	100,00	0	0,00	0
ангулярный хейлит	4	5,41	3	13,64	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,52
Herpes Zoster клинически	11	14,86	4	18,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,825
Herpes simplex клинически	5	6,76	4	18,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,535

Основные показатели периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в группах сравнения.

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Гемоглобин	M	106,07	99,39	110,91	106,52	107,29	99,71	97,0	98,0	139,0	145	0,216	0,166	0,052	0,242
	m	2,96	3,40	7,58	4,16	6,86	9,99	5,09	7,41	3,51					
	Me	107	98	116	110	114	92	102	103,5	136	145				
Эритроциты	M	3,74	3,48	3,79	3,39	4,60	3,23	3,93	3,01	3,65	4,72	0,389	0,655	0,971	0,444
	m	0,10	0,22	0,16	0,17	1,16	0,37	0,29	0,31	0,41					
	Me	3,75	3,03	3,755	3,51	3,23	3	4	3	4,03	4,72				
Лейкоциты	M	8,61	6,36	6,52	3,41	9,00	6,90	4,20	4,37	7,03	4,7	0,092	0,277	0,027	0,068
	m	0,63	1,09	0,61	0,42	1,55	1,65	0,58	0,94	1,48					
	Me	6,4	4	6,3	3,1	8,4	6,6	4,1	4,65	5,6	4,7				
Тромбоциты	M	271,30	228,31	288,05	252,29	316,86	273,71	196,14	228,83	231,33	268	0,442	0,865	0,582	0,585
	m	15,35	19,82	29,97	22,95	58,90	50,84	41,62	53,99	27,70					
	Me	244	193	277,5	256	321	346	252	155	245	268				
Лимфоциты	M	16,68	23,44	18,70	23,89	13,43	14,17	17,60	39,00	22,33	0	0,678	0,189	0,728	0,155
	m	1,13	3,20	2,59	3,37	3,20	2,47	6,36		6,01	0				
	Me	16	25,5	16	21	10	15,5	12	39	19	0				

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Моноциты	M	6,81	6,98	6,71	9,39	6,86	7,07	6,00	5,00	5,67	0	0,983	0,45	0,911	0,312
	m	0,48	1,27	1,10	1,19	0,91	1,78	1,67		0,88	0				
	Me	6	7	5	9	7	6	8	5	6	0				
Палочкояд. нейтрофилы	M	7,47		6,42		4,29		5,4		2,33		0,626		0,434	
	m	0,969		1,885		1,848		0,872		0,882					
	Me	4		3		3		6		2					
Сегментояд. нейтрофилы	M	67,02	62,30	62,50	63,67	74,86	63,52	71,80	47,00	67,67	0	0,447	0,813	0,621	0,651
	m	1,78	4,38	5,04	3,68	4,43	12,48	6,27		4,49	0				
	Me	70	65	70	63,5	70	76	77	47	70	0				
Эозинофилы	M	2,845	4,000	3,707	11,890	2,000	0,000	3,000	0,000	3,130	9,150	0,811	0,431	0,703	0,238
	m	0,646	1,528	0,843	4,158	2,000			0,000	0,480	3,090				
	Me	2	5	2	3	2	0	3	0	2	3				
СОЭ	M	50,93	77,89	45,43	55,08	62,00	105,00	74,50	0,00	13,00	0	0,174	0,087	0,096	0,08
	m	4,45	10,81	7,93	9,28	12,04	11,00	24,43	0,00	2,52	0				
	Me	40	92	32	56	46	105	57	0	15	0				

Основные биохимические показатели крови у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения.

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Общий билирубин	M	19,84	29,77	9,27	9,63	9,11	6,49	21,49	15,48	11,60	7,3	0,698	0,647	0,335	0,476
	m	4,90	11,64	0,75	1,77	2,90	1,26	10,83	7,66	2,60	2,3				
	Me	9,6	7,8	8,95	7	7,9	5,4	10	8,9	13,3	7,3				
Прямой билирубин	M	18,87	43,72	1,66	2,65	2,60	1,00	4,50	8,50	3,00	0	0,797	0,349	0,059	0,338
	m	9,03	21,35	0,25	0,86	0,40		0,50	4,50		0				
	Me	3,05	4,5	1,5	1,65	2,6	1	4,5	8,5	3	0				
Общий белок	M	72,51	73,41	69,57	70,21	74,67	69,61	71,90	68,55	77,67	79,7	0,648	0,517	0,708	0,46
	m	1,23	1,81	2,73	2,58	3,56	3,28	4,19	2,73	2,73	9,3				
	Me	74	73,3	71	69	78	69	72	69,5	76	79,7				
АЛТ	M	40,85	60,25	29,82	42,00	34,97	39,47	21,09	26,85	23,33	69,35	0,679	0,727	0,7	0,428
	m	6,07	15,17	5,56	6,76	10,61	15,56	4,20	5,08	6,01	5,65				
	Me	24	28	21	29	25	26	18	25,7	20	69,35				
АСТ	M	68,14	81,81	59,32	42,05	51,26	55,84	33,00	26,20	36,00	46,85	0,758	0,293	0,367	0,137
	m	10,68	17,26	11,50	5,33	14,53	16,14	6,37	3,21	10,21	14,15				
	Me	42,5	40	40	42	32	42	31	23,5	33	46,85				
ЩФ	M	156,07	233,96	106,45	105,06	147,45	103,52	183,20	90,27	88,33	84,8	0,62	0,247	0,514	0,559
	m	20,53	50,63	13,15	7,90	66,14	26,02	104,39	13,32	10,71					
	Me	108	109,5	96,5	103,5	87	90	85,5	99	90	84,8				
ГГТ	M	164,1	194,6	63,3	107,2	170,47									
						5	76,2	65,3	47,0	33	74	0,492	0,283	0,192	0,47

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	m	35,32	40,59	8,16	23,78	126,1	25,3	28,47	18,63						
	Me	76,5	93	59	72	53	66,9	48,75	49,3	33	74				
ЛДГ	M	1521,0		178,00								0,629		0,221	
	m	1175,0													
	Me	1521		178											
Сывороточное железо	M	8,260		1	3			4	6			0,365		0,243	0,317
	m	1,989													
	Me	6,8		1	3			4	6						
Холестерин	M	3,31	4,68	3,41	4,36	1,97	3,39	2,60	5,00	8,60	4	0,015	0,987	0,277	0,929
	m	0,29	0,97	0,49	0,79			0,41							
	Me	3,3	4,1	4	4,335	1,97	3,39	2,595	5	8,6	4				
Глюкоза	M	5,26	4,79	5,99	5,61	5,08	5,31	4,87	4,86	4,53	4,51	0,43	0,832	0,296	0,78
	m	0,21	0,18	0,54	0,94	0,44	0,35	0,53	0,42	0,27					
	Me	5,18	4,875	5,28	4,95	4,78	5,1	4,22	4,79	4,7	4,51				
Амилаза	M	72,23	88,66	83,65	88,96	104,80	99,20	89,00	94,67	80,00	0	0,618	0,963	0,142	0,712
	m	6,45	9,19	14,44	13,01	19,75	9,31	7,69	31,31		0				
	Me	54	82	57	78	86	89	86	79	80	0				
Мочевина	M	5,66	6,37	9,77	5,28	7,59	7,10	7,45	11,84	4,50	4,3	0,173	0,163		
	m	0,52	1,05	2,56	0,61	3,12	2,18	1,27	2,60	0,90					
	Me	4,45	4,6	6	4,6	4,7	4,1	7,6	10,1	4,5	4,3				
Креатинин	M	93,29		96,86		80,46		113,37		85,33		0,93		0,423	

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	m	8,97		12,35		7,34		19,74		10,91					
	Me	81		89		82,2		116		92					

Таблица 22

Основные показатели коагулограммы у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения.

Показатели	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа		Достоверность различия средних		Критерий Краскела-Уоллиса	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Протромбиновый индекс	M	80,97	82,79	81,00	84,81	84,86	74,0	77,00	63,00	95,0	100	0,37	0,422	0,198	0,166
	m	1,78	3,10	2,37	4,36	4,17	2,08	2,07		2,89					
	Me	83	87,5	82	88,5	85	75	78,5	63	95	100				
Фибриноген	M	5,62	7,26	5,75	4,09	8,96	9,0	5,45	5,90	4,85	5,1	0,30 1	0,966	0,671	0,331
	m	0,37	3,50	0,71	0,53	3,02		0,23		2,35					
	Me	5,3	4	6	3,6	6	9	5,45	5,9	4,85	5,1				

Методы диагностики в группах сравнения.

Методы	1-я группа (N=74)	2-я группа (N=22)	3-я группа (N=7)	4-я группа (N=7)	5-я группа (N=3)	Всего (N=113)	χ^2	p
Рентгенография ОГК	12	3	0	1	0	16	1,91	0,752
КТ	18	0	0	0	1	19	10,85	0,028
ПЦР ДНК МБТ в БАЛ	2	0	0	0	0	2	1,07	0,899
КУМ в мокроте	2	0	0	0	0	2	1,07	0,899
КУМ в ЛУ+ПЦР ДНК ЦМВ в крови	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
КУМ в моче+ Рентгенография ОГК	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
КУМ в мокроте+КУМ в кале+ Рентгенография ОГК	2	0	0	0	0	2	1,07	0,899
ПЦР ДНК МБТ в БАЛ+ Рентгенография ОГК	2	0	1	0	0	3	4,54	0,338
КУМ в биоптате ЛУ + Рентгенография ОГК +УЗИ ОБП	1	0	0	1	0	2	6,96	0,138
КУМ в биоптате ЛУ + Рентгенография ОГК	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
ТБ в анамнезе	0	0	0	0	2	2	74,65	<0,001
КУМ в кале+клинико-анамнест.данные	0	0	0	1	0	1	15,28	0,004

Методы	1-я группа (N=74)	2-я группа (N=22)	3-я группа (N=7)	4-я группа (N=7)	5-я группа (N=3)	Всего (N=113)	χ^2	p
Фтизиатр на основании клинико-инструментальных данных (Рентгенография ОГК+клинические данные)	6	0	2	0	0	8	7,47	0,113
ПЦР ДНК МБТ в ликворе+ Рентгенография ОГК	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
КУМ в кале+ Рентгенография ОГК	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
КУМ в ране+клинико-рентг.данные	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
ПЦР ДНК МБТ БАЛ +в посеве БАЛ на ВК+ Рентгенография ОГК	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
Фтизиатр на основании клинико-инстр.данных (Рентгенография ОГК +УЗИ)	2	0	0	0	0	2	1,07	0,899
Фтизиатр на основании КУМ в материале+клинико-инстр.данные	4	0	0	1	0	5	3,26	0,515
Фтизиатр на основании КТ +клинические данные	8	0	0	1	0	9	3,97	0,410
ПЦР ДНК МБТ БАЛ+ КТ	6	0	0	0	0	6	3,34	0,503

Методы	1-я группа (N=74)	2-я группа (N=22)	3-я группа (N=7)	4-я группа (N=7)	5-я группа (N=3)	Всего (N=113)	χ^2	p
КУМ в биоптате ЛУ + КТ	1	1	0	0	0	2	1,36	0,852
ПЦР ДНК ЦМВ в крови	0	0	0	1	0	1	15,28	0,004
ПЦР ДНК ЦМВ в крови + БАЛ ПЦР ДНК ЦМВ	0	1	0	0	0	1	4,17	0,383
ПЦР ДНК ЦМВ в плазме+ Рентгенография ОГК +КТ	0	3	1	0	0	4	12,02	0,017
ПЦР ДНК ЦМВ в крови + БАЛ ПЦР ДНК ЦМВ + КТ	0	0	2	0	0	2	30,83	<0,001
ПЦР ДНК ЦМВ в плазме+ Рентгенография ОГК	0	4	0	0	0	4	17,15	0,002
БАЛ ПЦР ДНК <i>Pneumocysta jirovecii</i> + Рентгенография ОГК	0	2	0	0	0	2	8,42	0,077
БАЛ ПЦР ДНК <i>Pneumocysta jirovecii</i> + БАЛ ПЦР ДНК ЦМВ+ ПЦР ДНК ЦМВ в крови+ Рентгенография ОГК	0	2	0	0	0	2	8,42	0,077
БАЛ ПЦР ДНК <i>Pneumocysta jirovecii</i> + БАЛ	0	1	0	0	0	1	4,17	0,383

Методы	1-я группа (N=74)	2-я группа (N=22)	3-я группа (N=7)	4-я группа (N=7)	5-я группа (N=3)	Всего (N=113)	χ^2	p
ПЦР ДНК ЦМВ+ КТ								
БАЛ ПЦР ДНК <i>Pneumocysta jirovecii</i> + КТ	0	3	0	0	0	3	12,75	0,013
БАЛ ПЦР ДНК <i>Pneumocysta jirovecii</i> + БАЛ ПЦР ДНК ЦМВ+ ПЦР ДНК ЦМВ в крови+ КТ	0	1	0	0	0	1	4,17	0,383
Грибы рода <i>Candida</i> в мокроте+ КТ +клинические данные	0	0	1	0	0	1	15,28	0,004
Рентгенография ОГК +КТ ОБП	0	1	0	0	0	1	4,17	0,383
Диагноз на вскрытии (ранняя летальность)	1	0	0	0	0	1	0,53	0,970
Летальный исход в стационаре без вскрытия	0	0	0	1	0	1	15,28	0,004

Величина χ^2 – степень отличия распределения по группам сравнения для данного метода от суммы всех остальных, p – достоверность различий, полученные при помощи критерия «хи-квадрат».

Диагностические значимые факторы неблагоприятного исхода.

Фактор	выписан/переведен					летальный исход в стационаре					летальный исход после выписки/перевода					p
	N	M	m	σ	Me	N	M	m	σ	Me	N	M	m	σ	Me	
госпитализация (день болезни)	91	21,71	2,60	24,8	14	12	55,67	29,55	102,37	30	8	44,00	28,73	81,25	9	0,029
длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	91	16,56	1,37	13,05	13	13	11,54	2,35	8,48	9	9	25,67	4,05	12,14	28	0,037
Тромбоциты ²	56	259,13	14,96	111,97	255,5	7	134,57	33,05	87,44	99	8	202,63	38,96	110,21	195	0,014
СОЭ ¹	86	49,42	4,00	37,07	38	11	77,00	12,99	43,08	60	8	30,00	7,68	21,73	25	0,019
ПТИ ²	34	84,79	2,41	14,06	88	5	66,00	9,20	20,58	68	6	86,00	5,94	14,55	86	0,035
Фибриноген ¹	53	6,28	0,35	2,55	5,87	8	3,18	0,70	1,99	3	6	4,70	0,63	1,55	5,25	0,003
ЩФ ¹	71	129,28	11,48	96,73	90	12	264,08	82,33	285,18	164	7	83,84	9,64	25,52	88	0,004
АСТ ¹	89	56,40	4,42	41,72	40	13	125,46	53,58	193,17	64	9	28,77	2,78	8,35	27	0,004

Фактор	выписан/переведен					летальный исход в стационаре					летальный исход после					p
											выписки/перевода					
ACT2	55	53,66	6,03	44,75	37	6	150,50	83,19	203,78	72,5	8	56,21	26,24	74,22	30,5	0,012
Staph.aureus в посеве крови	47	0,00	0,00	0,00	0	4	0,00	0,00	0,00	0	6	0,17	0,17	0,41	0	0,012
посев крови1	54	0,00	0,00	0,00	0	7	0,00	0,00	0,00	0	6	0,17	0,17	0,41	0	0,005
БАЛ ПЦР ДНК CMV	38	0,29	0,08	0,46	0	3	1,00	0,00	0,00	1	7	0,14	0,14	0,38	0	0,02
CD8- лимфоциты (кл)	84	589,56	57,57	527,63	475,5	12	566,58	129,85	449,81	501	8	1103,50	286,25	809,64	822	0,039
ИРИ CD4/CD8	84	0,14	0,02	0,19	0,075	12	0,69	0,58	2,00	0,02	8	0,08	0,03	0,10	0,035	0,032
эозинофилы 1	32	2,74	0,46	2,60	2	5	2,60	0,51	1,14	3	3	8,20	3,19	5,52	7,6	0,008

Перевод значения шкалы «фибриноген1» в нормализованные значения.

фибриноген1	Normal Score of фибриноген1
1	-2,35371
1,2	-1,97448
1,6	-1,76201
1,9	-1,60813
2	-1,43105
2,5	-1,29007
3	-1,17091
3,5	-1,06639
3,6	-1,00274
3,7	-0,91423
3,9	-0,83236
4	-0,68329
4,1	-0,54807
4,3	-0,50525
4,8	-0,46334

фибриноген1	Normal Score of фибриноген1
4,9	-0,42222
5	-0,34201
5,1	-0,2447
5,3	-0,14965
5,5	-0,07462
5,6	-0,03728
5,7	0,018638
5,8	0,112054
5,87	0,187459
5,9	0,225537
6	0,322318
6,2	0,422223
6,3	0,484188
6,4	0,569859
6,7	0,636941
6,8	0,68329
7	0,731156

фибриноген1	Normal Score of фибриноген1
7,2	0,780759
7,4	0,832362
8	0,914232
8,7	1,002742
8,8	1,066394
8,9	1,134689
9	1,248369
9,6	1,380976
9,7	1,48499
10	1,60813
11	1,762014
12,4	1,97448
15	2,353705

Перевод значения шкалы «CD8-лимфоциты (%)» в нормализованные значения.

CD8- лимфоциты (%)	Normal Score of CD8- лимфоциты (%)
21	-2,51243
26	-2,04589
27	-1,81487
29	-1,70214
34	-1,56533
35	-1,45279
36	-1,38692
38	-1,32657
40	-1,2707
41	-1,21853
42	-1,16949
43	-1,05775

CD8- лимфоциты (%)	Normal Score of CD8- лимфоциты (%)
44	-0,95787
45	-0,9205
46	-0,88437
47	-0,81536
48	-0,7342
49	-0,68776
50	-0,64275
51	-0,5847
54	-0,52854
55	-0,44728
56	-0,36886
57	-0,31785
58	-0,26765
59	-0,19356

CD8- лимфоциты (%)	Normal Score of CD8- лимфоциты (%)
60	-0,09633
61	0
62	0,060147
63	0,108412
64	0,169113
65	0,242809
66	0,317849
67	0,381762
68	0,434027
69	0,501091
71	0,599018
73	0,703066
74	0,849356
75	1,016582

CD8- лимфоциты (%)	Normal Score of CD8- лимфоциты (%)
76	1,145992
77	1,218533
80	1,270696
81	1,386915
82	1,607642
83	1,814867
85	1,956896
88	2,154831
91	2,512427

Перевод значения шкалы «CD8-лимфоциты (клетки)» в нормализованные значения.

CD8-лимфоциты (кл)	Normal Score of CD8-лимфоциты (кл)
33	-2,51243
36	-2,15483
60	-1,9569
68	-1,81487
82	-1,70214
134	-1,60764
141	-1,52565
146	-1,45279
160	-1,38692
163	-1,32657
173	-1,2707
174	-1,21853
176	-1,16949

CD8- лимфоциты (кЛ)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кЛ)
178	-1,12311
179	-1,07903
198	-1,03695
203	-0,99663
211	-0,95787
216	-0,9205
222	-0,88437
224	-0,84936
271	-0,81536
275	-0,78228
295	-0,75003
297	-0,71854
299	-0,68776
310	-0,65761
312	-0,62804

CD8- лимфоциты (кЛ)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кЛ)
317	-0,59902
338	-0,57049
339	-0,52854
342	-0,48751
343	-0,4606
350	-0,43403
351	-0,40776
353	-0,36886
364	-0,33052
367	-0,30523
383	-0,28013
398	-0,25521
415	-0,23045
418	-0,20582
422	-0,18132

CD8- лимфоциты (кЛ)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кЛ)
431	-0,15693
458	-0,13263
459	-0,09633
466	-0,06015
477	-0,03607
492	-0,01202
503	0,012022
509	0,036074
536	0,060147
542	0,084255
551	0,108412
553	0,132632
562	0,15693
574	0,181322
607	0,205821

CD8- лимфоциты (кл)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кл)
613	0,230445
619	0,25521
640	0,280132
653	0,305229
675	0,33052
677	0,356024
690	0,381762
691	0,407755
693	0,434027
698	0,460602
732	0,487507
736	0,514769
737	0,542419
753	0,57049
759	0,599018

CD8- лимфоциты (кл)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кл)
784	0,628043
785	0,672604
803	0,718544
825	0,750029
854	0,815357
857	0,884366
864	0,920495
869	0,957868
895	0,996629
908	1,036948
913	1,079027
1004	1,12311
1090	1,16949
1114	1,218533
1123	1,270696

CD8- лимфоциты (кЛ)	Normal Score of CD8-лимфо- циты (кЛ)
1136	1,326566
1328	1,386915
1390	1,452787
1414	1,525645
1427	1,607642
1593	1,702141
1963	1,814867
2158	1,956896
2473	2,154831
4114	2,512427